

Nierentransplantationen am Klinikum Großhadern
- Ergebnisse

Barbara Winkler

Diss
München
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik der Universität München

Klinikum Großhadern

Direktor: Prof. Dr. E. Schmiedt

Nierentransplantationen am Klinikum Großhadern

- Ergebnisse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Winkler

aus

Berlin

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Staehler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1986

Gliederung:

1.	<u>Einleitung</u>	S. 5
2.	<u>Material und Methodik</u>	S. 6
2.1.	Material	S. 6
2.2.	Methodik	S. 6
2.3.	Statistik und Auswertung	S. 10
3.	<u>Ergebnisse</u>	S. 13
3.1.	Zahl der Transplantationen	S. 13
3.2.	<u>Empfänger</u>	S. 14
3.2.1.	Empfängergeschlecht	S. 14
3.2.2.	Empfängeralter	S. 14
3.2.3.	Grunderkrankung der Empfänger	S. 15
3.2.4.	Urologische Vorerkrankungen der Empfänger	S. 17
3.2.5.	Empfänger mit Risikofaktoren	S. 20
3.2.6.	Dialysezentren der Empfänger	S. 21
3.3.	<u>Spender</u>	S. 24
3.3.1.	Explantationskliniken	S. 24
3.3.2.	Spendergeschlecht	S. 28
3.3.3.	Spenderalter	S. 28
3.3.4.	Spendertodesursache	S. 29
3.3.5.	Gefäßversorgung der Spenderorgane	S. 30
3.3.6.	Erste warme Ischämiezeit	S. 30
3.3.7.	Zweite warme Ischämiezeit	S. 31
3.3.8.	Kälte Ischämiezeit	S. 32
3.3.9.	HLA, A, B-Missmatches	S. 33
3.3.10.	HLA, DR-Missmatches	S. 34

3.4.	<u>Postoperative Therapie</u>	S. 35
3.4.1.	Therapiegruppen	S. 35
3.4.2.	Häufigkeit der Abstoßungskrisen	S. 36
3.4.3.	Methylprednisolon-Gesamtdosis	S. 37
3.4.4.	Antilymphozytenglobulin	S. 38
3.4.5.	Postoperative Dialysetage	S. 39
3.4.6.	Postoperativer Verlauf der Kreatininwerte	S. 41
3.4.7.	Postoperativer Verlauf der Bilirubinwerte	S. 43
3.5.	<u>Transplantatüberlebenszeit</u>	S. 46
3.5.1.	Transplantatüberlebenszeit und Empfängeralter	S. 46
3.5.2.	Transplantatüberlebenszeit und Transplantationszahl	S. 49
3.5.3.	Transplantatüberlebenszeit und Therapieart	S. 50
3.5.4.	Transplantatüberlebenszeit und Ischämiezeiten	S. 53
3.5.5.	Transplantatüberlebenszeit und HLA-Typisierung	S. 56
3.5.6.	Transplantatüberlebenszeit und Zahl der Abstoßungs- krisen	S. 61
3.5.7.	Transplantatüberlebenszeit und urologische Auffällig- keiten	S. 62
3.5.8.	Transplantatüberlebenszeit und postoperative Dialyse- tage	S. 64
3.5.9.	Transplantatverlustursachen	S. 66
3.6.	<u>Patientenüberleben</u>	S. 68
3.6.1.	5-Jahres-Empfängerüberleben	S. 68
3.6.2.	Todesursachen der verstorbenen Transplantatempfänger	S. 71
4.	<u>Diskussion</u>	S. 71
5.	<u>Zusammenfassung</u>	S. 81
6.	<u>Literaturangaben</u>	S. 81
7.	<u>Danksagungen</u>	S. 101
8.	<u>Lebenslauf</u>	S. 101

1. Einleitung:

Nach der ersten technisch erfolgreichen experimentellen Nierentransplantation durch Ullmann 1902 und der intraabdominellen Plazierung eines allogenen Nierentransplantats 1950 durch Lawler et al., konnten Merrill, Murray und Hamilton 1952 die ersten umfangreicheren Erfahrungen auf dem Gebiet der Nierentransplantation sammeln (56).

In den sechziger Jahren wurde die Nierentransplantation in 20 deutschen Transplantationszentren eingeführt und mit anfänglichem Enthusiasmus betrieben.

Ab 1970 trat eine Phase der Stagnation ein (65). Die Transplantationsfrequenz war in Relation zur Gesamtzahl der Dialysepatienten sogar rückläufig, was einerseits auf die rasch wachsenden Erfolge der Dialysebehandlung zurückzuführen war, andererseits auf die unbefriedigenden Ergebnisse der Nierentransplantation.

Fortschritte auf dem Gebiet der Gewebetypisierung, der Organtypisierung und der Immunsuppression haben dazu beigetragen, daß die Nierentransplantation zunächst einen gleichberechtigten Platz neben der Hämodialyse einnahm, sich jetzt durch die Einführung des neuen Immunsuppressivums Cyclosporin A aber eher als das bessere Therapieverfahren erweist. Dennoch ergänzen sich beide Verfahren gegenseitig.

2. Material und Methodik:

2.1. Material:

Grundlage der vorliegenden Arbeit waren die Krankenunterlagen der Patienten, die vom 13. Juli 1976 bis zum 24. März 1983 am Transplantationszentrum München im Klinikum Großhadern transplantiert wurden. *)

Sämtliche hier aufgeführten Daten wurden den Akten aus dem Archiv des Transplantationszentrum München entnommen.

2.2. Methodik:

Die potentiellen Transplantatempfänger werden von den sie behandelnden Ärzten in einer interdisziplinären Konferenz im Transplantationszentrum vorgestellt. Von dort aus werden ihre immunologischen und demografischen Daten an Eurotransplant in Leiden gemeldet, wo sie auf eine Warteliste aufgenommen werden.

In München ist eine neue Vorgehensweise zur Explantation von Spendernieren entwickelt worden, sie wird das "Münchner Modell" genannt. Zur Sicherung der Hirntoddiagnose eines potentiellen Transplantatspenders wird ein unabhängiger Neurologe in das Krankenhaus gefahren, aus dem ein Spender gemeldet wurde. Danach wird vom Explantationsdienst zusammen mit den dortigen Kollegen die Explantation vorgenommen. Am Explantationsdienst nehmen 3 Chirurgen und 2 Urologen, die dem Transplantationszentrum angeschlossen sind, teil.

*) die angegebenen Diagnostik- und Therapieschemata beziehen sich auf den jeweiligen Behandlungszeitraum.

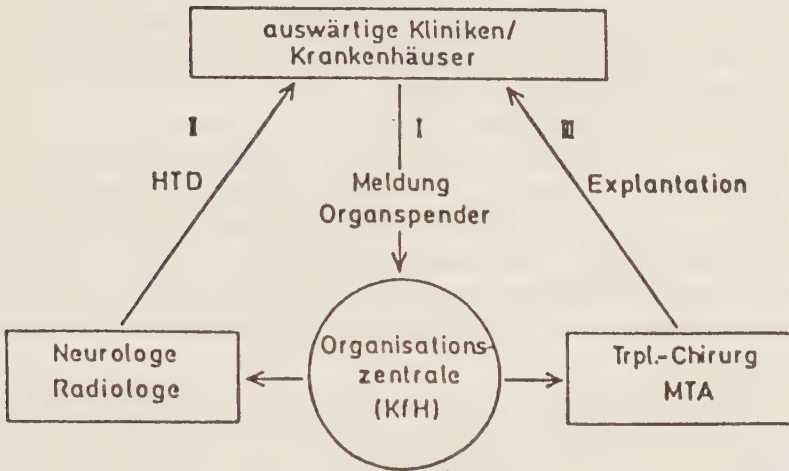


Abbildung 1: Vorgehen bei der Organbeschaffung in Kooperation mit externen Krankenhäusern unter Einsatz von mobilen Ärzteteams.

Abbildung aus W. Land, Transplantationszentrum München 1976-82

Steht in München oder Umgebung eine Niere zur Verfügung, wird nach der Typisierung des Spenders zunächst im örtlichen Patientenkollektiv nach einem geeigneten Empfänger gesucht, findet sich kein solcher, werden die Testergebnisse nach Leiden weitergeleitet, wo Eurotransplant einen neuen Empfänger in einem anderen Transplantationszentrum ermittelt.

Ein Malignomleiden (außer Tumoren des ZNS), ein vorbestehender Nierenschaden, schlechte Nierenfunktion (Kreatinin $> 2 \text{ mg\%}$) oder eine Infektion der Niere gelten als Kontraindikation für die Explantation.

Die meisten Nieren werden seitentrennt en bloc mit langen Gefäßstümpfen, dem ganzen Hilus und den Ureteren entnommen und in situ mit der Euro-Collins-Lösung perfundiert, anschließend werden sie bis zum Zeitpunkt der Transplantation auf Eis gelagert.

Bei jeder Spender-Empfänger-Konstellation wird vorher die immunologische Kompatibilität überprüft. Beim HLA-System sind 3 von 4 Loci durch serologische Methoden erfaßbar, der 4. Locus wird mit Hilfe einer Leukozytenmischkultur untersucht. Ein Mismatch wird als Inkompatibilität für den jeweiligen Locus definiert.

Für die Nierentransplantation wird das standardisierte Verfahren der heterotopen Nierentransplantation angewendet. Die arterielle Anastomose wird genauso wie die venöse Anastomose in der End-zu-Seit-Technik zwischen A. renalis und A. iliaca externa (communis) durchgeführt.

Die Spenderureterimplantation erfolgt in Form der extravesikalen Ureterneocystostomie mit Anlegung einer Antirefluxplastik.

Neben den üblichen klinischen und labortechnischen Verlaufsuntersuchungen werden nuklearmedizinische und sonografische Untersuchungen des Transplantats und der Transplantatumgebung als routinemäßige Verlaufsuntersuchungen durchgeführt.

Die postoperative Therapie war folgende:

Die Behandlung mit der konventionellen Basistherapie in der "Vor-Cyclosporin-A-Era" setzte sich von Juli 76 bis Januar 82 folgenderweise zusammen: (41)

Methylprednisolon	500 mg i.v. intraoperativ 100 mg/die i.v. am ersten Tag mit langsamer Reduktion auf 30 mg/die innerhalb des 1. Monats.
Azathioprin	beginnend mit 5 mg/kg KG, reduzierend auf 2 - 2,5 mg/kg KG je nach Leukozytenwerten.

Seit Februar 1982 ist die Medikation im allgemeinen folgende:

Intraoperativ	500 mg Methylprednisolon i.v. Cyclosporin A entweder präoperativ in der Dosis von 17 mg/kg KG oral oder intraoperativ in der Dosis von 5 mg/kg i.v.
---------------	--

Nach der Transplantation: Methylprednisolon in der Dosis von 8 mg/die oral, Cyclosporin A oral in der Dosis von 17/15 mg/kg KG über den 1. Monat, 13 mg/kg KG während des 2. Monats. Danach Reduktion der Dosis monatlich um 2 mg/kg KG bis auf die Erhaltungsdosis von 6 - 8 mg/kg KG.

Unter der beschriebenen Basistherapie können die Patienten Abstoßungskrisen entwickeln.

Vor der Anwendung von Cyclosporin A wurden diese Abstoßungskrisen folgenderweise therapiert:

Pferde-Antilymphozytenglobulin in der Dosis von 40 mg/kg KG über 10 Tage in Kombination mit 500 bis 250 mg Methylprednisolon i.v./die als Bolus-Injektion.

Ab Januar 1982 behandelt man die Abstoßungskrisen unterschiedlich:

1. Abstoßungskrise: 3 x 500 mg Methylprednisolon i.v. als Bolusinjektion über 3 Tage.
2. bis 4. Abstoßungskrise: Verabreichung von Antilymphozytenglobulin (s. 3.4.4.) über 7 Tage plus 120 mg Methylprednisolon täglich.

Parameter für die Transplantatfunktion und Indikation zur postoperativen Dialysebehandlung stellte ein Anstieg der harnpflichtigen Substanzen oder der Serumkaliumwerte nach der Transplantation oder das Vorliegen einer relativen Überwässerung dar.

2.3. Statistik und Auswertung:

Die Erhebung der Daten erfolgte mit Hilfe eines Erfassungsbogens, der folgende Kriterien berücksichtigte: (Tabelle 1)

Empfänger: _

Empfängernummer
Empfängergeburtsdatum
Empfängergeschlecht
Empfängername
Empfängereurotransplantnummer
Grundkrankheit des Empfängers
Dialysezentrum des Empfängers

Zeitangaben, _Komplikationen: _

Transplantationsdatum
Transplantationszahl
Liegetage
Urologische Komplikationen
Verlustdatum (ggf.)
Verlustdiagnose (ggf.)
Todesdatum (ggf.)
Todesdiagnose (ggf.)

Therapie: _

Therapieart
Zahl der Abstoßungen
ALG-Art, ALG-Tage
Methylprednisolongesamtdosis

Spender / Explantationen:

Spendereurotransplantnummer

Spendernummer

Spendergeschlecht

Spendergeburtsdatum

Spendertodesdatum

Spendertodesursache

Arterie, Vene, Patch des Spenderorgans

Explantationsklinik

Warme Ischämiezeit I

Kalte Ischämiezeit

Warme Ischämiezeit II

Organseite

Labordaten:

Zahl der HLA,A,B-Misssmatches

Zahl der HLA,DR-Misssmatches

Kreatinin nach 1, 3 und 12 Monaten

Bilirubin nach 1, 3 und 12 Monaten

Die Daten wurden zum Teil kodiert und über eine periphere Datensichtstation (Siemens 9750) in die Computeranlage des Rechenzentrums der medizinischen Fakultät der LMU-München (Siemens 7762) eingegeben. Zur Dateibearbeitung wurde das System EDOR verwendet. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe von BMDP-Programmen.

Die Daten konnten so nach verschiedenen Gesichtspunkten abgerufen und miteinander kombiniert werden.

Die BMDP-Programme wurden an der University of California, Los Angeles entwickelt und eignen sich vor allem für medizinische Informationsverarbeitung.

Folgende BMDP-Programme wurden benützt:

- | | |
|------------------|---|
| Programm BMDP-1D | simple data description and data management
Dieses Programm listet alle Daten auf, gibt basisstatistische Werte an und ermöglicht Untergruppierungen |
| Programm BMDP-2D | detailed data description, including frequency
Dieses Programm zeigt die Häufigkeitsverteilung und liefert weitere Basisstatistik. |
| Programm BMDP-4F | two way frequency tables, measures of association
Hier wird die Signifikanz p mit einer Vierfeldertafel nach der χ^2 -Methode berechnet. |
| Programm BMDP-1L | Life tables and survival functions
Dieses Programm errechnet die Verteilung der Überlebenszeiten einer homogenen Gruppe nach der Methode von Cutler-Ederer (10).
Die Teststatistik wird nach Wilcoxon und Breslow errechnet (= logrank-Test) |

3. Ergebnisse:

3.1. Zahl der Transplantationen:

Die Transplantationsfrequenz hat sich in dem Zeitraum zwischen 1976 und 1982 von 7 auf 125 Transplantationen im Jahr sprunghaft erhöht.

Bis zum 24. März 1983 wurden 413 Patienten transplantiert. Die Verteilung über die Jahre zeigt die Abbildung 2.



Abbildung 2: Anteil der Erst-, Zweit- und Drittransplantationen in den Jahren 1976 bis 1982.

Insgesamt wurden bei 413 Patienten 461 Transplantationen durchgeführt, davon 413 Ersttransplantationen, 43 Zweittransplantationen und 5 Drittransplantationen.

3.2. Empfänger:

3.2.1. Geschlechtsverteilung:

Es wurden 263 männlichen (= 63.7%) und 150 weiblichen Patienten eine Niere übertragen.

Bei den Zweittransplantationen lag der Anteil der männlichen Patienten bei 62,8% (n= 27), 16 weibliche Patienten erhielten eine zweite Niere.

3 männliche und 2 weibliche Patienten wurden dreimal transplantiert.

3.2.2. Altersverteilung:

Die Patienten waren im Durchschnitt 35 Jahre alt mit einem Altersspektrum von 4 Monaten bis 63 Jahren.

5 Patienten waren jünger als 10 Jahre, älter als 55 Jahre waren 16 Patienten.

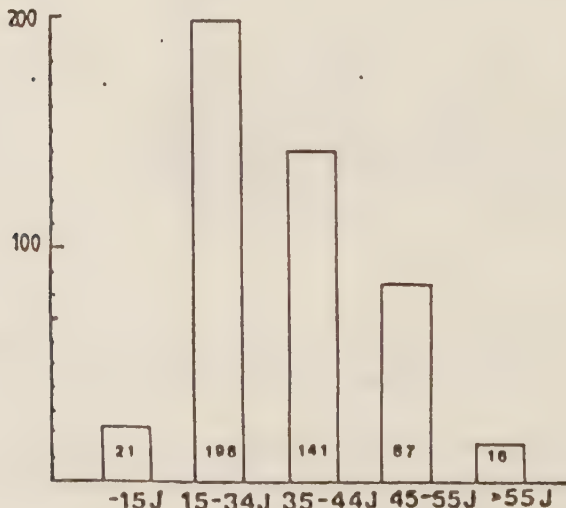


Abbildung 3: Altersverteilung der Transplantatempfänger

3.2.3. Grunderkrankung:

Die Grundkrankheiten, die zum terminalen Nierenversagen geführt haben, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Die meisten Patienten, die sich einer Nierentransplantation unterziehen mußten, litten an einer Glomerulonephritis (62.8%, davon waren 19.8% histologisch gesichert) 11.3% der Patienten waren an einer chronischen Pyelonephritis erkrankt.

Bei 13.8% der Patienten führten urologische Erkrankungen oder Mißbildungen zur terminalen Niereninsuffizienz.

Gelegentlich ist eine exakte Differenzierung zwischen verschiedenen Formen einer Glomerulonephritis von anderen Formen des Nierenversagens nicht erfolgt.

Tabelle 2: Grunderkrankungen der Nierentransplantatempfänger, die zum terminalen Nierenversagen geführt haben.

Nephrologische Erkrankungen:

Chronische Glomerulonephritis o.n.A.	191	43.0%
Chronisch proliferative GN	8	1.8%
Fokalsklerose	19	4.3%
Membranöse Glomerulonephritis	12	2.7%
Mesangioproliferative GN	25	5.6%
GN Schönlein Henoch	6	1.4%
Rapid progressive GN	13	2.9%
Postinfektions GN	5	1.1%
	279	62.8%
Analgetikanephritis	6	1.4%
Nephrosklerose	8	1.8%
Alport-Syndrom	7	1.6%
Pyelonephritis	43	9.7%
Pyelonephritis mit Nephrolithiasis	7	1.6%
	357	80.9%

Urologische Erkrankungen und Mißbildungen:

Nierendysplasie	32	7.2%
Refluxnephropathie	13	2.9%
Zystennieren	11	2.5%
Nephrokalzinose	4	0.9%
Urogenitaltuberkulose	1	0.2%
	61	13.8%

Stoffwechselerkrankungen:

Kimmelstiel-Wilson	16	3.6%
Cystinurie	3	0.7%
	19	4.3%

andere Erkrankungen:

akutes Nierenversagen	5	1.1%
Lupus Erythematodes	3	0.7%
Hämolytisch-urämisches Syndrom	2	0.5%
Amyloidose	1	0.2%
	11	2.5%

Wichtig ist nach Pichlmayr (64) die Einordnung in 5 Hauptgruppen:

Glomerulonephritis (62.8%), Pyelonephritis (11.3%) und urologisch bedingte Niereninsuffizienz (11.3%), Niereninsuffizienz durch Stoffwechselerkrankungen (4.3%) und Zystennieren (2.5%).

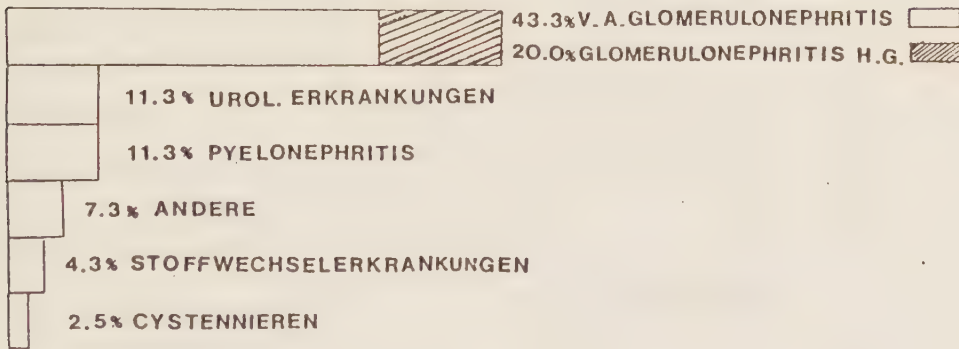


Abbildung 4: Anteil der 5 Hauptgruppen (Einteilung nach Pichlmayr) an allen Grunderkrankungen

3.2.4. Urologische Vorerkrankungen der Transplantatempfänger:

Vorraussetzung für die Durchführung einer Nierentransplantation ist eine intensive präoperative urologische Abklärung, um gegebenenfalls die Indikation zu einer notwendigen vorgeschalteten urologischen Operation rechtzeitig zu stellen.

Bei den so voruntersuchten Patienten fanden sich folgende, bis zur Transplantationsanmeldung unbekannte urologische Erkrankungen: (Tabelle 3)

Tabelle 3: Urologische Auffälligkeiten der Empfänger und deren Therapie vor der Transplantation

<u>Diagnose</u>	<u>Therapie</u>
42 Harnröhrenstenosen oder -strikturen 8 Meatusstenosen	26 Harnröhrenschlitzen 5 Meatotomien 4 Harnröhrenschlitzen mit Meatotomie kombiniert
30 Vesikoureteraler Reflux	10 Nephroureterektomien 1 Antirefluxplastik
19 Vesikorenaler Reflux	8 Nephroureterektomien 1 Antirefluxplastik
5 Megaureteren	3 Nephroureterektomien
4 Nierendysplasien	2 Nephroureterektomien 1 Meatotomie
3 Solitärnieren	1 Nephroureterektomie
2 Doppelnieren	2 Nephroureterektomien
1 Beckenniere	1 Nephroureterektomie
1 Prostataadenom	1 Prostataadenomektomie

Am häufigsten konnte eine Harnröhrenstenose als urologische Vorerkrankung gefunden werden, sie war in knapp der Hälfte der Fälle mit einem Reflux kombiniert. Am zweithäufigsten wurde ein vesikoureteraler oder ein vesikorenaler Reflux gefunden. Fast die Hälfte der Patienten, bei denen ein Reflux diagnostiziert wurde, mußte sich einer Nephroureterektomie unterziehen.

Tabelle 4: Kombinationen urologischer Auffälligkeiten

Diagnose	n	VUR	%	VRR	%
Harnröhrenstenose	42	12	28.6	6	14.3
Meatusstenose	8	5	62.5	-	-
Megaureter	5	1	20.0	2	40.0
Nierendysplasie	4	1	25.0	3	75.0
Doppelnieren	2	1	50.0	-	-
Beckennieren	1	-	-	1	100.0

VUR = Vesikoureteraler Reflux

VRR = Vesikorenaler Reflux

3.2.5. Transplantatempfänger mit Risikofaktoren:

Sutherland 1982 (85) teilt die Risikopatienten in folgende Gruppen ein (Tabelle 5,6):

- Patienten mit Diabetes Mellitus
- Patienten mit koexistenten Erkrankungen (s. Tabelle 6)
- Patienten, die älter als 55 Jahre alt sind
- Patienten, die retransplantiert worden sind

Tabelle 5: Risikopatienten nach Sutherland

	transplantierte Patienten	
	n	%
- Diabetes Mellitus	16	3.9
- koexistente Erkrankungen	50	12.1 *)
- älter als 55 Jahre	16	3.9
- Retransplantationen:		
Zweittransplantationen	43	10.4
Drittransplantationen	5	1.2
	130	31.5%

Tabelle 6: Wesentliche Begleiterkrankungen der Empfänger

Herzinfarkt	2	Tuberkulose	2
Koronare Herzkrankheit	6	Peritonitis	1
Klappenvitium	3	Lupus Erythematodes	3
Hypertonie	13	Amyloidose	2
Hepatitis	14	Morbus Boeck	2
Osteomyelitis	2	Z.n. Ca in situ	1
		der Portio	
			50

Gemäß der oben erwähnten Definition für Risikopatienten sind rund ein Drittel aller Transplantatempfänger Risikopatienten, wobei die Gruppe der Patienten mit den ko-existenten Erkrankungen am größten ist.

24 von 50 Nebenerkrankungen waren kardialer Art oder kreislaufmäßig bedingt, 14 Patienten waren zusätzlich zu ihrer Niereninsuffizienz an einer Hepatitis erkrankt.

6 Patienten hatten eine Systemerkrankung.

3.2.6. Dialysezentren der Transplantatempfänger:

Die Empfänger des Transplantationszentrums München rekrutieren sich aus den Dialysezentren ganz Bayerns.

Die behandelnden Ärzte aus den Dialysezentren stellen die Patienten im Transplantationszentrum vor und übernehmen nach der Rückverlegung in das Heimatkrankenhaus die Nachsorge.

Mehr als ein Drittel aller Nierentransplantatempfänger kamen aus München, wobei die meisten im Klinikum Großhadern und im Dialysezentrum Martinsried dialysiert und betreut wurden.

7.1% aller Patienten kamen über das Schwabinger Krankenhaus, 6.2% über die Medizinische Klinik in der Ziemssenstrasse.

Von den Nicht-Münchener-Transplantatempfängern waren die meisten aus Augsburg, nämlich 39 Patienten, das sind 11% aller Patienten. Ebenfalls viele Patienten kamen aus Regensburg, Rosenheim und Ansbach.

In der Abbildung 5 und Tabelle 7 sind alle Dialysezentren aufgeführt, von denen Patienten zur Nierentransplantation kamen. In der Abbildung 5 sind die Dialysezentren mit einem Ring gekennzeichnet, die keinen Nierentransplantatempfänger unter ihren Patienten haben.



Abbildung 5: Herkunft von Transplantationspatienten aus bayerischen

schen Dialysezentren.

Tabelle 7: Auflistung aller Dialysezentren, von denen Patienten zur Nierentransplantation kamen

Raum München:

Klinikum Großhadern (und Martinsried)	50 =	14.1%
Schwabinger Krankenhaus	25	7.1%
Medizinische Klinik Ziemssenstr.	22	6.2%
Kinderklinik Schwabing	15	4.2%
Krankenhaus Harlaching	13	3.7%
2. Med. Klinik r.d. Isar	11	3.1%
Kinderklinik TU	1	0.3%
	n = 137	38.7%

Augsburg (und Neusäß)	39	10.9%	Memmingen	3	0.8%
Regensburg	26	7.3%	Prien	3	0.8%
Ansbach	17	5.3%	Schrobenhausen	3	0.8%
Weiden	10	2.8%	Würzburg	3	0.8%
Freising	9	2.5%	Amberg	2	0.6%
Kempten	6	1.7%	Cham	2	0.6%
Altötting	5	1.4%	Marktredwitz	2	0.6%
Burghausen	5	1.4%	Mühlendorf	2	0.6%
Deggendorf	5	1.4%	Plattling	2	0.6%
Landshut	5	1.4%	Schwandorf	2	0.6%
Pfarrkirchen	5	1.4%	Traunstein	2	0.6%
Straubing	4	1.1%	Weilheim	2	0.6%
Passau	4	1.1%	Bad Reichenhall	1	0.3%
Wildbad Kreuth	4	1.1%	Burglengenfeld	1	0.3%
Aichach	3	0.8%	Dillingen	1	0.3%
Ebersberg	3	0.8%	Kaufbeuren	1	0.3%
Garmisch-Partenkirchen	3	0.8%	Neumarkt	1	0.3%
Herrsching	3	0.8%	Nürnberg	1	0.3%
Ingolstadt	3	0.8%	Schwabach	1	0.3%
			n = 218	61.2%	

3.3. Spender:

3.3.1. Explantationsklinik:

74% der in München von Juli 76 bis März 83 transplantierten Nieren wurden durch das eigene Explantationsteam entnommen. Davon wurden 26.3% allein in Großhadern explantiert und 17% an anderen Münchner Kliniken.

30.7% der transplantierten Nieren wurden durch das Münchner Explantationsteam im Raum Bayern entnommen, davon 41 in Würzburg, 28 Nieren in Augsburg und 8 in Regensburg (s. Tabelle 8,9)

Tabelle 8: Entnommene Nieren (Münchner Kliniken)

Klinikum Großhadern	98	26.3%
Krankenhaus Harlaching	24	6.5%
Schwabinger Krankenhaus	21	5.6%
Krankenhaus Neuperlach	7	1.9%
Kinderklinik Pettenkoferstr.	6	1.6%
Medizin.Klinik Ziemssenstr.	2	0.5%
Chirurg. Klinik Nußbaumstr.	1	0.2%
Kinderchirurgie	1	0.2%
Pasinger Krankenhaus	1	0.2%
gesamt	161	43.3%

Tabelle 9: Entnommene Nieren (Raum Bayern außer München)

Würzburg	41	11.0%	Hof	2	0.5%
Augsburg	28	7.5%	Ingolstadt	2	0.5%
Regensburg	8	2.2%	Kempten	2	0.5%
Deggendorf	7	1.9%	Landshut	2	0.5%
Burghausen	3	0.8%	Straubing	2	0.5%
Pfarrkirchen	3	0.8%	Traunstein	2	0.5%
Tegernsee	3	0.8%	Memmingen	1	0.2%
Erlangen	2	0.5%	Schrobenhausen	1	0.2%
Freising	2	0.5%	Vilsbiburg	1	0.2%
Günzburg	2	0.5%	gesamt	114	30.7%

Durch Eurotransplant wurden 26% (n = 96) aller in München transplantierten Nieren vermittelt. Dabei kamen aus der Bundesrepublik ungefähr die Hälfte der durch Eurotransplant vermittelten Organe, nämlich 13.2% aller Nieren (n = 49), aus dem Ausland kamen 47 Spendernieren, davon die meisten, nämlich 22 aus den Niederlanden und 20 aus Österreich. (s. Tabellen 10, 11)

Tabelle 10: Durch Eurotransplant vermittelte Spendernieren aus Deutschland außer Bayern

Hannover	11	3.0%	Köln	2	0.5%
Mannheim	5	1.3%	Berlin	1	0.2%
Freiburg	4	1.1%	Essen	1	0.2%
Giessen	4	1.1%	Fulda	1	0.2%
Münster	4	1.1%	Göttingen	1	0.2%
Hamburg	3	0.8%	Hann.Münden	1	0.2%
Marburg	3	0.8%	Heidelberg	1	0.2%
Tübingen	3	0.8%	Kiel	1	0.2%
Düsseldorf	2	0.8%	Lübeck	1	0.2%
			gesamt	49	13.2%



Abbildung 6: Organentnahmen in Bayern

Tabelle 11: Durch Eurotransplant vermittelte Spendernieren aus dem Ausland

<u>Niederlande:</u>			<u>Österreich:</u>		
Groningen	6	1.6%	Innsbruck	14	3.8%
Amsterdam	5	1.3%	Wien	4	1.1%
Tilburg	3	0.8%	Linz	1	0.2%
Leiden	2	0.5%	Salzburg	1	0.2%
Rotterdam	2	0.5%			
Zwolle	2	0.5%	<u>andere:</u>		
Utrecht	1	0.2%	Brüssel	2	0.5%
			Kopenhagen	2	0.5%
			Antwerpen	1	0.2%
insgesamt	47	12.8%	Genf	1	0.2%

Die Abbildung 7 faßt die obengenannten Ergebnisse noch einmal zusammen.

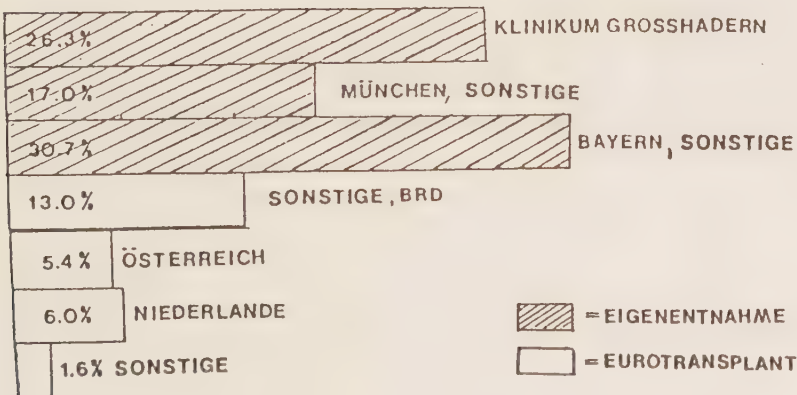


Abbildung 7: Anteile der Explantationskliniken am Spenderaufkommen

3.3.2. Geschlechtsverteilung der Spender:

106 Spender waren männlich (72.1%), 41 (27.9%) waren weiblich.

3.3.3. Altersverteilung der Spender:

Der älteste Spender war 50 Jahre alt, der jüngste Spender 1 Jahr. Das Durchschnittsalter lag bei 21 Jahren. Die Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Nierenspender.

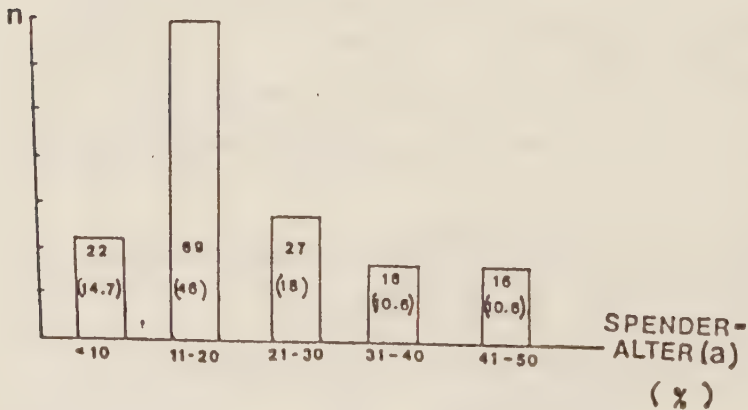


Abbildung 8: Altersverteilung der Nierenspender (n= 150)

3.3.4. Todesursachen der Spender:

Der größte Teil der Patienten, deren Organe zu Transplantationszwecken entnommen wurden, entstammt dem neurochirurgischen oder unfallchirurgischen Krankengut.

Die meisten Nierenspender sind an einem Schädelhirntrauma verstorben (54.9%, n= 134). Oft wurde auf den Transplantationsprotokollen nur "cerebraler Tod" ohne nähere Angaben vermerkt (20.9%, n= 51), die danach häufigste Todesursache ist die Subarachnoidalblutung (8.2%, n= 20), dann die intracerebrale Blutung ohne nähere Angaben (6.6%, n= 16).

Weitere Todesursachen waren die Aneurysmablutung (n= 5), die subdurale (n= 3) und die epidurale (n= 2) Blutung.

Tabelle 12: Todesursachen von Patienten, deren Organe zu Transplantationszwecken entnommen wurden.

	n	%
Schädelhirntrauma	134	54.9
Cerebraler Tod o.n.A.	51	20.9
Subarachnoidalblutung	20	8.2
intracerebrale Blutung o.n.A.	16	6.6
Aneurysmablutung	5	2.0
Subdurale Blutung	3	1.2
Epidurale Blutung	2	0.8
Carotisverschluß	1	0.4
Hypoxämischer Hirnschaden	1	0.4
Hirntumor	1	0.4
Erhöhter Hirndruck	1	0.4
Densluxation	1	0.4
Stromschlag	2	0.8
Suizid o.n.A.	6	2.5
	244	100.0

3.3.5. Gefäßversorgung der Spenderorgane:

Von den in München transplantierten Organen handelte es sich um 221 (=58.4%) linke und 150 (=41.6%) rechte Nieren. 85.4% aller Spenderorgane hatten eine Nierenarterie. 17 Nieren, das sind 13.1%, waren mit 2 Arterien versehen, 2 Spenderorgane hatten 3 Nierenarterien.

99.2% aller explantierten Nieren hatten 1 Nierenvene, 1 Transplantat war mit 2 Venen versehen.

77 transplantierte Nieren wiesen 1 oder mehrere Gefäßpatches zur erleichterten und verbesserten Gefäßanastomose auf.

39 Nieren hatten 1 Patch, 35 Nieren hatten 2 Patches, 3 Organe hatten 3 Patches.

3.3.6. Erste warme Ischämiezeit:

Als erste warme Ischämiezeit wird die Zeitspanne vom Sistieren der Nierendurchblutung bis zum Beginn der kalten Perfusion bezeichnet.

Hauptziel der en-bloc-Entnahme ist es, die warme Ischämie zu verhindern oder möglichst kurz zu halten.

In der Regel (60%) tritt keine erste warme Ischämiezeit auf. Das Maximum waren 8 Minuten, das Minimum 0 Minuten. Für alle explantierten Nieren ergibt sich ein Mittelwert von 1.3 Minuten.

Tabelle 13: Dauer der ersten warmen Ischämiezeit für die einzelnen Spenderorgane

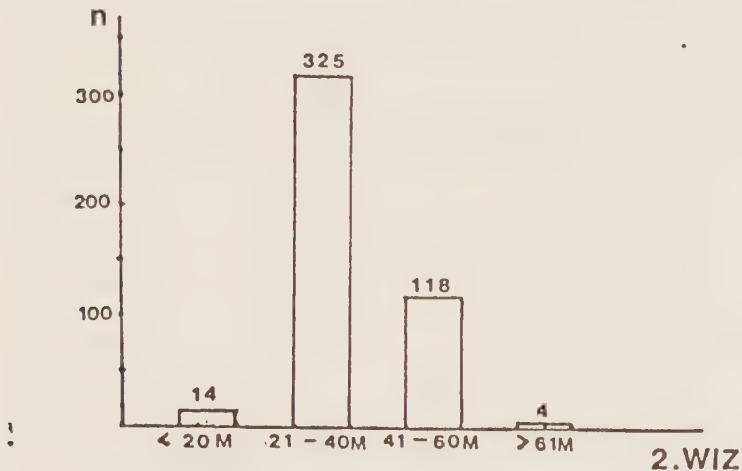
n	%	n	%	n	%
0 min.: 272	60.2	3 min.: 21	4.6	6 min.: 13	2.9
1 min.: 40	8.8	4 min.: 28	6.2	7 min.: 4	0.9
2 min.: 32	7.1	5 min.: 38	8.4	8 min.: 4	0.9

3.3.7. Zweite warme Ischämiezeit:

Die zweite warme Ischämiezeit ist die Zeit, in der die Leichenniere bei der Transplantation nicht mehr im Eiswasser, sondern bereits im Körper des Empfängers liegt, ohne an dessen Kreislauf angeschlossen zu sein, das bedeutet, in etwa von Beginn bis Ende der Gefäßanastomosen.

Das Maximum hierfür betrug 69 Minuten, das Minimum 15 Minuten. Im Durchschnitt dauerte die zweite warme Ischämiezeit 36 Minuten.

Abbildung 9: Verteilung der zweiten warmen Ischämiezeiten



3.3.8. Kalte Ischämiezeit:

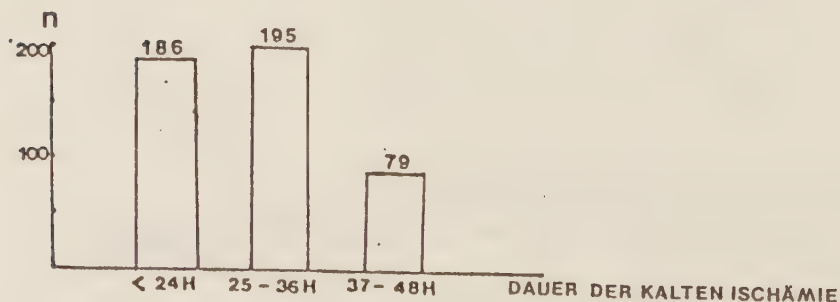
Die Zeit der Perfusion der explantierten Niere mit der Euro-Collins-Lösung und der hypothermen Lagerung auf Eis wird als kalte Ischämiezeit bezeichnet.

Die längste kalte Ischämiezeit lag bei 48 Stunden, die kürzeste war 5 Stunden lang. Als Durchschnittswert ergab sich ein Zeitraum von 27 Stunden.

Tabelle 14: Dauer der kalten Ischämiezeit für die einzelnen Spenderorgane

Dauer (h)	n	%
< 24	186	40.4
25 - 36	195	42.4
37 - 48	79	17.2

Abbildung 10: Verteilung der kalten Ischämiezeiten



3.3.9. HLA,A,B-Missmatches:

Bei jeder Spender-Empfänger-Konstellation wird die immunologische Kompatibilität überprüft.

Seit langem bekannt sind die Aussagekraft von der Kreuzprobe (Crossmatch) und der Einfluß des ABO-Blutgruppensystems.

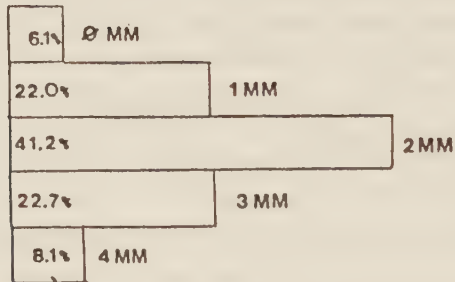
Das HLA-System stellt sich wesentlich komplizierter dar. Verantwortlich für die Abwehrreaktion sind hier die vier Histokompatibilitätsantigene. Diese sind genetisch determiniert.

4 HLA,A,B-Missmatches, das heißt 4 Inkompatibilitäten, hatten 37 von 459 Patienten (= 8.1%), volle HLA,A,B-Identität, also keine Missmatches, hatten 28 Patienten.

Tabelle 15: Verteilung der HLA,A,B-Missmatches

Hla,A,B-Missmatch	n	%
Ø	28	6.1
1	101	22.0
2	189	41.2
3	104	22.7
4	37	8.1
	459	100.0

Abbildung 11: Verteilung der HLA,A,B-Misssmatches



3.3.10. HLA-DR-Misssmatches:

Die HLA,DR-Misssmatches zeichnen sich im Vergleich zu den HLA,A,B-Antigenen dadurch aus, daß sie nur eine begrenzte Gewebeverteilung aufweisen. Die HLA,DR-Antigene wurden neu in die Spenderauswahl mit einbezogen.

Tabelle 16: Verteilung der HLA,DR-Misssmatches

HLA,DR-Misssmatch	n	%
Ø	159	46.4
1	160	46.6
2	24	7.0
	343	100.0

46.6% der Patienten hatten ein DR-Misssmatch, 46.4% der Patienten hatten keine DR-Inkompatibilität. Nur 24 Patienten hatten 2 DR-Misssmatches.

3.4. Postoperative Therapie:

Die Möglichkeiten der Immunsuppression haben sich in der Zeit von 1976 bis 1983 erheblich verändert. Entscheidend dazu beigetragen hat die Entdeckung von Cyclosporin A durch Borel et al. 1976, das von Calne et al. 1981 nach experimentellen Studien (6) in die Klinik der Organtransplantation eingeführt wurde.

3.4.1. Therapiegruppen:

Im Laufe der Zeit ergaben sich folgende Therapiegruppen:
(Tabelle 17)

Tabelle 17: Therapiegruppen am Transplantationszentrum München

	n	%
Imurek und Cortison	281	61.0
Cyclosporin A und Cortison	118	25.6
Monotherapie Cyclosporin A * ¹	18	3.9
Konversion v. Imurek auf CyA mono * ²	5	1.1
Rekonversion Imurek/CyA mono/Imurek * ²	2	0.4
Rekonversion CyA+Cortison/Imurek/CyA+Cortison* ²	9	2.0
Dreifachimmunsuppression (Im+CyA+Cort.)* ³	16	3.5
Konversion CyA mono/Imurek * ²	7	1.5
Konversion Imurek/CyA+Cortison	2	0.4
Sondertherapie	3	0.7
	461	100.0

*1) Diese Gruppe von Patienten wurde im Rahmen einer multizentrischen europäischen Studie allein mit Cyclosporin A behandelt.

*2) Die Konversion wurde im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie wegen der damals begrenzten Verfügbarkeit

keit von Cyclosporin A durchgeführt.

*3) Diese "Dreifach-Immunsuppression" wurde bei immunologischen "Risikopatienten" (Mehrfachtransplantationen, hoher Antikörperspiegel u. ä.) durchgeführt.

3.4.2. Häufigkeit der Abstoßungskrisen:

Unter der beschriebenen Therapie (s.2.2.) entwickelte die Mehrzahl der Patienten eine oder mehrere Abstoßungskrisen.

85 Patienten, das sind 20.1%, bekamen gar keine Abstoßungskrise. Mehr als 4 Abstoßungskrisen durchliefen 26 Patienten. Die meisten Patienten hatten eine (n= 132) oder zwei (n= 131) Abstoßungskrisen.

Ein Patient (transplantiert am 8. 11. 1982) hatte 6 Abstoßungskrisen, er hat 3.6 g Methylprednisolon bekommen und 12 Tage lang Antilymphozytenglobulin der Marke Merieux-Pferd. Er hat bis März '84 eine gute Transplantatfunktion bewahrt.

Die Zahl der Abstoßungskrisen hängt signifikant ($p < 0.05$) von der Art der Therapie ab.

Die Patienten, die mit Imurek und Cortison therapiert wurden, hatten durchschnittlich 1.65 Abstoßungskrisen, die Patienten mit der Cyclosporin-A-Monotherapie 1.21 Abstoßungskrisen und die mit der kombinierten CyclosporinA und Cortison -Therapie 1.37 Abstoßungskrisen. (s. Tabelle 18)

Tabelle 18: Zahl der Abstoßungskrisen und Therapieart

Therapie	$\bar{x}$	Zahl der Abstoßungskrisen								
		0	1	2	3	4	5	6		total
Imurek+Cort.	1.65	42	76	95	38	14	0	0		265
CyA mono	1.21	3	9	7	0	0	0	0		19
CyA + Cort.	1.37	40	47	29	9	6	5	1		137
total		85	132	131	48	20	5	1		421

Keine Abhängigkeit dagegen ($p = 0.5004$) war zwischen der Zahl der Abstoßungskrisen und der Zahl der HLA-Missmatches zu erkennen.

Die Gruppe mit 4 HLA-Inkompatibilitäten wies die meisten Abstoßungskrisen, nämlich im Durchschnitt 2.0 auf, die Gruppe mit 3 Missmatches ($n = 100$) hatte am wenigsten Abstoßungskrisen, durchschnittlich 1.4. Die Patientengruppe ohne Inkompatibilität ($n = 26$) hatte durchschnittlich 1.5 Abstoßungskrisen.

Tabelle 19: Zahl der Abstoßungskrisen und Zahl der HLA-Missmatches

Zahl der HLA-MM	$\bar{x}$	Zahl der Abstoßungskrisen								
		0	1	2	3	4	5	6		total
0	1.54	7	6	7	4	2	0	0		26
1	1.61	18	24	27	11	6	1	0		87
2	1.50	32	56	60	17	7	1	0		173
3	1.39	23	37	26	9	3	1	1		100
4	2.03	4	8	11	7	2	2	0		34
total		84	131	131	48	28	5	1		420

3.4.3. Methylprednisolongesamtdosis:

Eines der wichtigsten Medikamente zur Behandlung von Abstoßungskrisen ist nach wie vor Cortison.

Die maximal eingesetzte Methylprednisolongesamtdosis bei einer Abstoßungskrise lag bei 12 g. 19.1% der Patienten bekamen überhaupt kein Cortison im Rahmen einer Abstoßungskrise, 23 Patienten (5.5%) bekamen mehr als 7.7g Methylprednisolon.

Tabelle 20: Verteilung der Methylprednisolongesamtdosis

Methylprednisolon (g)	Patienten	
	n	%
0	79	19.1
0.3 - 1.5	103	24.9
1.6 - 3.0	91	22.0
3.1 - 4.5	63	15.2
4.6 - 6.0	38	9.2
6.1 - 7.5	17	4.1
> 7.5	23	5.5
gesamt	414	100.0

3.4.4. Antilymphozytenglobulin:

Wie aus dem Behandlungsschema der Abstoßungskrisen ersichtlich (s.2.2.) werden die Abstoßungskrisen auch in Kombination mit Antilymphozytenglobulin behandelt.

Folgende Arten von Antilymphozytenglobulin wurden benutzt:

Tabelle 21: Verwendete ALG-Arten:

Behring-Pferde ALG	10	27.0%
Merieux-Pferde ALG	9	24.3%
Merieux-Kaninchen ALG	7	18.9%
Fresenius-Kaninchen ATG*	11	29.7%
total	37	100.0%

*= ATG = Anti-T-Zell-Lymphozytenglobulin

Die kürzeste Zeitspanne, über die ALG gegeben wurde, war 1 Tag, die längste Zeit waren 30 Tage (Aug. 81), im Durchschnitt wurde 8.5 Tage lang Antilymphozytenglobulin gegeben.

3.4.5. Postoperative Dialysetage:

226 Patienten, das sind 55.5%, brauchten nach der Transplantation keine Dialysebehandlung mehr. Die längste postoperative Dialysezeit, nach der ein Transplantat wieder seine Funktion aufnahm, lag bei 61 Tagen.

63 Patienten, das sind 15.5% mußten bis zu 10 Tage nach der Transplantation dialysiert werden, 81 Patienten (19.9%) mußten bis zu 20 Tage warten, bis ihr Transplantat seine Funktion aufnahm. 15 Patienten (3.7%) hatten eine postoperative Dialysezeit von 31 bis 61 Tagen.

Tabelle 22: Zahl der postoperativen Dialysetage und Therapie

	Imurek+Cort.	CyA+Cort.	CyA mono	total
Keine Dialysetage	153	52	21	226
1 -10 Dialysetage	43	19	2	63
11-20 Dialysetage	43	38	0	81
21-30 Dialysetage	9	12	1	22
31-61 Dialysetage	3	12	0	15
gesamt	251	133	24	407

Die mittlere Dialysezeit für die mit Imurek und Cortison behandelten Patienten war 5.0 Tage, für die Patienten mit der Cyclosporin-A-Monotherapie 1.6 Tage, die Patienten, die Cyclosporin A mit Cortison kombiniert bekamen, hatten die längste mittlere Dialysezeit, nämlich 11.1 Tage.

Es zeigt sich ebenfalls ein klarer Zusammenhang zwischen der Anzahl der postoperativen Dialysetage und der Dauer der kalten Ischämiezeit. ($p < 0.001$)

Je länger die kalte Ischämiezeit dauert, mit desto mehr Dialysetagen muß man nach der Transplantation rechnen.

Tabelle 23: Zahl der postoperativen Dialysetage und Dauer der kalten Ischämie

Dauer der kalten Ischämie (h)	$\bar{x}$	Dialysetage				
		0	<20	21-40	41-60	> 60
< 24	3.82	121	37	7	1	0
25 - 36	7.35	90	68	14	2	0
37 - 48	12.81	17	38	10	2	1
gesamt		228	143	31	5	1

Keine Abhängigkeit ergibt sich dagegen zwischen der Anzahl der postoperativen Dialysetage und der ersten warmen Ischämiezeit (prob.= 0.6870) und der zweiten warmen Ischämiezeit. (prob.= 0.9040)

Tabelle 24: Zahl der postoperativen Dialysetage und Dauer der ersten warmen Ischämie

Dauer der ersten warmen Ischämie (min)	Dialysetage				
	$\bar{x}$	0	<20	21-40	41-60 > 60
0	7.7	127	84	24	3 1
0.1-2	7.3	30	32	3	0 0
2.1-4	7.1	26	12	3	2 0
4.1-6	2.1	35	11	0	0 0
> 6	5.2	5	2	1	0 0

3.4.6. Postoperativer Verlauf der Kreatininwerte:

Der Serumkreatininwert ist ein wesentlicher Laborparameter für die Beurteilung der Nierenfunktion. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Kreatininanstiegs sind ein Ausdruck für die Stärke der Nierenfunktionsstörung.

Tabelle 25: Kreatininwerte der Transplantationspatienten
nach 1, 3 und 12 Monaten

Zeitpunkt nach Transplantation	Kreatinin (mg%)			
	0.6-1.5	1.6-3	3.1-5	> 5
1 Monat (n= 297) (%)	65 21.9	118 39.7	56 18.8	58 19.5
3 Monate (n= 238) (%)	73 30.7	100 42.0	25 10.5	40 16.8
12 Monate (n= 130) (%)	62 47.7	50 38.5	11 8.5	7 5.4

Das Maximum lag bei dem Wert für einen bzw. 3 Monate bei 16.7 mg%, bei dem Jahreswert bei 8.4%.

Nach 3 Monaten bzw. nach einem Jahr verschiebt sich ein Teil der Kreatininwerte in den Normalbereich. Im ersten Monat hatten nur 21.9% der Patienten relativ normale Nierenwerte, nach 3 Monaten waren es schon 30.7%, nach einem Jahr 47.7%.

Als Durchschnittswert ergab sich bei dem Ein-Monats-Wert nach Transplantation 3.5 mg%, nach 3 Monaten 3.1 mg% und nach einem Jahr 2 mg%.

Auch die Patienten mit den urologischen Auffälligkeiten vor der Transplantation hatten ähnliche Kreatininwerte.

Die Patienten, die mit Imurek und Cortison therapiert wurden, hatten signifikant ($p < 0.05$) höhere Kreatininwerte nach einem Monat als die Patienten, die mit Cyclosporin A therapiert wurden. Für die Patienten mit der Imurek-Therapie ergab sich nach einem Monat ein Mittelwert von 3.9 mg%, für die Patienten mit der Cyclosporin A-Monotherapie 2.5 mg% und für die Patienten mit der kombinierten Cyclosporin-A-Cortison-Therapie 2.81 mg%.

Tabelle 26: Kreatininwerte, 1 Monat nach Transplantation in Abhängigkeit der Therapie

Therapiegruppe	Kreatininwert (mg%)					
	$\bar{x}$	<1.5	1.6-3	3.1-5	> 5	total
Imurek+Cort.	3.94	43	61	33	49	186
CyA mono	2.47	6	9	2	1	18
CyA + Cort.	2.81	16	50	18	8	92

Auch 3 Monate nach der Transplantation war der mittlere Kreatininwert für die mit Imurek therapierten Patienten mit 3.8 mg% signifikant höher als für die anderen zwei Patientengruppen. ($p < 0.05$)

Tabelle 27: Kreatininwerte, 3 Monate nach Transplantation in Abhängigkeit der Therapie

Therapiegruppe	Kreatininwert (mg%)					
	$\bar{x}$	<1.5	1.6-3	3.1-5	> 5	total
Imurek+Cort.	3.83	40	44	11	34	129
CyA mono	2.09	8	7	1	1	17
CyA + Cort.	2.42	25	49	12	5	89

Nach einem Jahr lag der Durchschnittswert für die mit Imurek therapierten Patienten bei 2.1 mg%, für die CyA-Mono-Patientengruppe bei 1.8 mg%, für die Patienten mit der CyA-Cortison-Therapie bei 1.9 mg%.

Tabelle 28: Kreatininwerte, 1 Jahr nach Transplantation, in Abhängigkeit von der Therapie

Therapiegruppe	Kreatininwert (mg%)					
	$\bar{x}$	<1.5	1.6-3	3.1-5	> 5	
Imurek+Cort.	2.1	38	18	8	5	69
CyA mono	1.8	9	4	0	1	14
CyA + Cort.	1.9	14	28	3	0	45
total		61	50	11	6	129

3.4.7. Postoperativer Verlauf der Bilirubinwerte:

Die Bilirubinwerte sind insofern von Bedeutung, als ein Teil der Transplantationspatienten eine Vorschädigung der Leber durch Hepatitis oder ähnliches aufweist. (Im eigenen Krankengut 17 Patienten)

Inzwischen kommt dem Bilirubinwert noch zusätzlich große Bedeutung zu, um hepatotoxische Nebenwirkungen der Cyclosporin-A- Therapie aufzudecken.

Tabelle 29: Bilirubinwerte aller Nierenempfänger, 1,3
und 12 Monate nach Transplantation

Zeitpunkt nach Transplantation	Bilirubin (mg%)				
	0.1-0.5	0.6-1	1.1-1.5	1.6-2	> 2
1 Monat (n= 237) (%)	70 29.5	106 44.7	41 17.3	16 6.7	5 2.1
3 Monate (n= 184) (%)	45 24.5	105 57.1	21 11.4	9 4.9	4 2.2
12 Monate (n= 58) (%)	12 20.7	37 63.8	5 8.6	3 5.2	1 1.7

Im Durchschnitt lag der Bilirubinwert nach einem Monat bei 0.84 mg%, nach 3 Monaten bei 0.83 mg% und nach einem Jahr bei 0.86 mg%.

Der Bilirubinwert nach einem Monat hängt signifikant von der Art der Therapie ab ($p < 0.001$). Der Mittelwert für die mit Cyclosporin A und Cortison therapierten Patienten ist mit 1.1 mg% fast doppelt so hoch wie der der mit Imurek behandelten Patienten (0.64 mg%), aber auch höher als der Durchschnittswert der Patienten mit der Cyclosporin-A-Mono-therapie. (s. Tabelle 30)

Nach 3 Monaten kann man keine signifikante Abhängigkeit mehr erkennen ($p > 0.05$). Die Mittelwerte für das Bilirubin liegen 3 Monate nach der Transplantation bei 0.77 mg% für die Imurek-Patientengruppe und bei 0.9 mg% sowohl für die Patienten mit der Cyclosporin-Monotherapie wie auch für die Patienten mit der CyA-Cortison-Kombinationstherapie. (s. Tabelle 31)

Tabelle 30: Bilirubinwerte, 1 Monat nach Transplantation, in Abhängigkeit von der Therapie

Therapiegruppe	Bilirubinwert (mg%)					
	$\bar{x}$	< 0.5	0.6-1	1-1.5	> 1.5	total
Imurek+Cort.	0.64	59	60	7	4	130
CyA mono	0.91	0	6	4	0	10
CyA + Cort.	1.10	11	39	30	17	97
total		70	105	41	21	237

Tabelle 31: Bilirubinwerte, 3 Monate nach Transplantation, in Abhängigkeit von der Therapie

Therapiegruppe	Bilirubinwert (mg%)					
	$\bar{x}$	<0.5	0.6-1	1.1-1.5	> 1.5	total
Imurek+Cort.	0.77	25	53	7	3	88
CyA mono	0.90	4	4	1	1	10
CyA + Cort.	0.90	16	47	13	9	85
total		45	104	21	13	175

3.5. Transplantatüberlebenszeit:

Die Transplantatüberlebenszeit ist hier definiert als die Dauer der Transplantatfunktion ohne Dialyse. Im folgenden Kapitel soll der Einfluß verschiedener Parameter auf die Transplantatüberlebenszeit dargestellt werden.

Zunächst wird auf das Transplantatüberleben für alle Patienten eingegangen.

Es wurden 463 Transplantationen durchgeführt, nach 6 Monaten funktionierten noch 76.1% aller Transplantate, nach einem Jahr 69.5%, nach 2 Jahren 63.2%. 3 Jahre überlebten 58.7% aller Transplantate, 4 Jahre 55.1%, die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate war 52.2%.

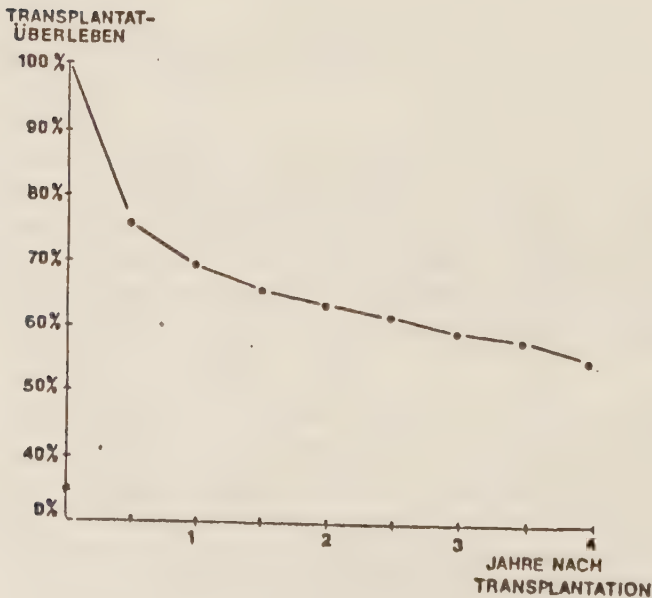


Abbildung 12: Transplantatüberleben für alle Transplantate

Tabelle 32: Transplantatüberleben für alle Transplantate

Transplantatüberlebensraten (%) für									
6	12	18	24	30	36	42	48	54	60 Monate
76.1	69.5	65.8	63.2	62.0	58.7	57.2	55.1	52.2	52.2 (%)

3.5.1. Transplantatüberlebenszeit und Empfängeralter:

Das Durchschnittsalter für alle Patienten (s. 3.3.3.) lag bei 34.9 Jahren.

Die besten Transplantatüberlebensraten hatten die Patienten unter 15 Jahren (n= 20), mit 78.8% für ein wie auch für 4 Jahre.

Die niedrigsten Transplantatüberlebensraten wurden für die Patientengruppe zwischen 35 und 44 Jahre (n= 124) errechnet, bei ihnen funktionierten nach 4 Jahren nur noch 47.4% der Nieren. Zwischen den oben genannten Gruppen lagen die Patienten zwischen 15 und 34 Jahren mit einem 4-Jahres-Transplantatüberleben von 57.7% (n= 180) und die Patienten, die am ältesten waren, nämlich die 45 - 55-jährigen (n= 95) mit einer 4-Jahres-Transplantatüberlebensrate von 60.8%.

Es ergab sich beim Mantel-Breslow-Test keine signifikante Abhängigkeit zwischen Empfängeralter und Transplantatüberleben, wie es auch die Tabelle 32 und die Abbildung 13 zeigen.

Tabelle 32: Transplantatüberlebenszeit und Empfängeralter

Transplantatüberlebensraten (%) für								
Empfänger= alter (J)	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
< 15 n= 20	85.4	78.8	78.8	78.8	78.8	78.8	78.8	78.8
15 -34 n=180	75.7	69.5	65.4	63.8	63.8	62.1	60.2	57.7
35 -44 n=124	74.2	66.4	62.8	59.1	54.8	49.5	47.4	47.4
45 -55 n= 95	78.8	72.2	67.9	63.7	60.8	60.8	60.8	60.8

TRANSPLANTAT-
ÜBERLEBEN

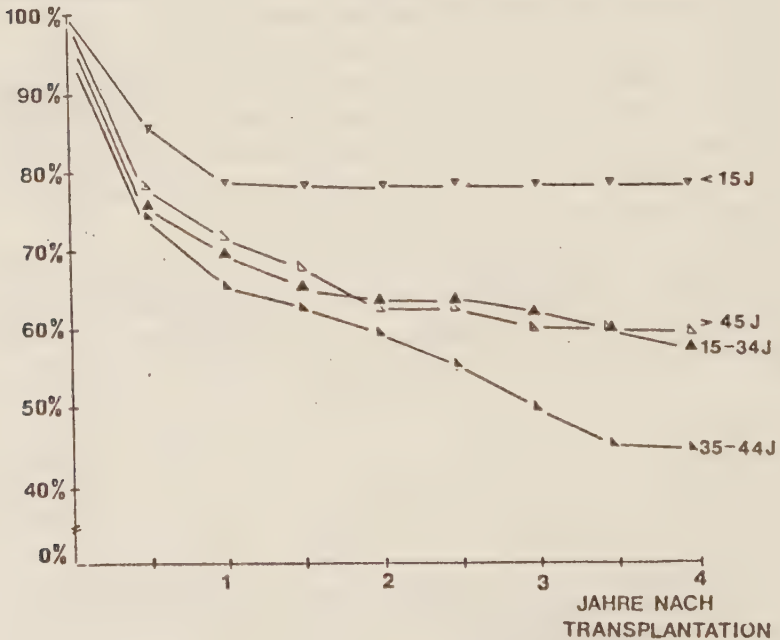


Abbildung 13: Transplantatüberlebensraten und Empfängeralter

3.6.2. Transplantatüberlebenszeit und Transplantationszahl:

Zwischen der Transplantationszahl und der Transplantatüberlebenszeit besteht nach dem Mantel-Breslow-Test keine signifikante Abhängigkeit ($p < 0.05$), die Ersttransplantationen haben keine signifikant höheren Überlebensraten.

Die Transplantatüberlebensrate nach einem halben Jahr liegt für die Ersttransplantationen bei 75.8%, bei den Zweittransplantationen bei 60.8%. Die Ein-Jahres-Überlebensrate ist bei den Ersttransplantaten 70.2%, bei den Zweittransplantaten 58.2%.

Nach 2 Jahren funktionierten noch 63.6% der Ersttransplantate und 54.9% der Zweittransplantate.

3 Jahre haben 58.9% der Ersttransplantate überlebt und 54.9% der Zweittransplantate.

Die Drittransplantate funktionieren bislang alle noch. (n= 5)

Tabelle 33: Transplantatüberlebenszeit und Transplantationszahl

Transplantatüberlebensraten (%) für								
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
Ersttranspl. n= 413 = 100%	75.8	70.2	66.4	63.6	62.2	58.9	57.3	55.1
Zweittranspl. n= 43 = 100%	60.8	58.2	54.9	54.9	54.9	54.9	54.9	54.9

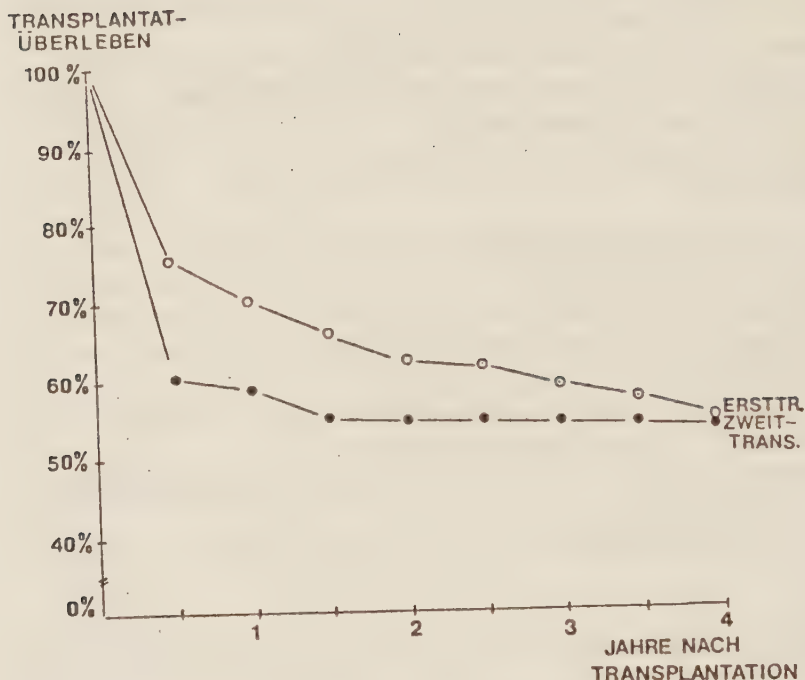


Abbildung 14: Transplantatüberleben und Transplantationszahl

3.5.3. Transplantatüberlebenszeit und Therapieart:

3 Gruppen von Patienten mit einer unterschiedlichen Basisimmunsuppression sind untersucht worden.

Die größte Gruppe und die mit dem längsten Beobachtungszeitraum ist mit Imurek und Cortison behandelt worden. (n= 290) (= Gruppe 1)

Die nächstgrößere Gruppe ist mit Cyclosporin A und Cortison behandelt worden (Gruppe 3, n= 145), hier ist der Beobachtungszeitraum viel kürzer als bei der ersten Gruppe. Der am längsten zurückliegende Patient ist im Februar 1982 transplantiert worden, die Beobachtungszeit endet am 1. Februar 1984.

23 Patienten mit einer Cyclosporin-A-Monotherapie bilden die

Gruppe 2.

Es besteht eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Transplantatüberlebenszeit und der Therapieart ($p < 0.001$), dies zeigen Tabelle 34 und Abbildung 15.

Tabelle 34: Transplantatüberlebenszeit und Therapieart

Transplantatüberlebensraten (%) für						
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo
Imurek + Cort. (n=290)	67.1	60.3	56.5	53.6	52.3	49.5
CyA mono (n= 23)	82.2	82.2	76.7	76.7		
CyA + Cort. (n=144)	88.0	85.0	83.8	83.8		

Die Transplantatüberlebensrate nach einem halben Jahr ist für die Patientengruppe, die mit Imurek und Cortison behandelt wurde, 67.1%, für die Gruppe mit der Cyclosporin-A-Monotherapie 82.2%, für die mit Cyclosporin A und kleinen Dosen Methylprednisolon therapierten Patienten ergab sich eine Transplantatüberlebensrate von 88%.

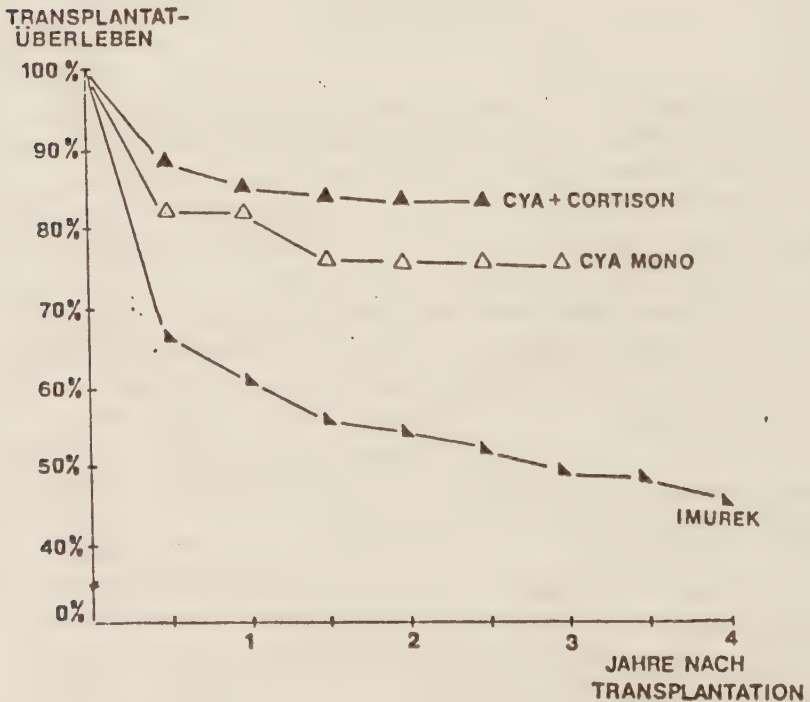
Der Ein-Jahres-Transplantatüberlebenswert liegt für die erste Gruppe bei 60.3%, für Gruppe 2 (CyA mono) bei 82.2% und für die Patientengruppe 3 (CyA + Cort.) bei 85%.

Die 2-Jahres-Transplantatüberlebensrate für die Patienten, die mit Imurek behandelt wurden, war 53.6%, für die Patienten mit der Cyclosporin-A-Monotherapie 76.7% und für die Gruppe mit Cyclosporin A und Cortison 83.8%.

Einen 3-Jahres-Transplantatüberlebenswert für die Patienten zu errechnen, die mit Cyclosporin A therapiert wurden, war nicht sinnvoll, da der Beobachtungszeitraum zu kurz war.

Insgesamt sieht man eine Differenz im Transplantatüberleben von ca. 20% zugunsten der Cyclosporin-A-Therapie.

Abbildung 15: Transplantatüberlebenszeit und Therapieart



3.5.4. Transplantatüberlebenszeit und Ischämiezeiten:

Die Transplantatüberlebenszeit hängt bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0.05$ nicht signifikant von der Dauer der kalten Ischämie ab. (prob. = 0.9420)

Die Patienten sind auch hier in Gruppen eingeteilt worden, Gruppe 1 hatte eine kalte Ischämiezeit von unter 24 Stunden (n= 186), Gruppe 2 hatte eine kalte Ischämiezeit von 25 - 36 Stunden (n= 195), die Ischämiezeit bei der dritten Gruppe war zwischen 37 und 48 Stunden lang (n= 80).

Tabelle 35: Transplantatüberlebensraten und kalte Ischämiezeiten

Transplantatüberlebensraten (%) für								
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
unter 24h n=186	77,6	71.2	65.0	63.5	61.8	58.6	57.4	56.2
25 - 36h n=195	76.0	67.2	66.6	62.6	62.6	59.3	57.0	51.3
37 - 48h N3 80	72.7	70.0	66.5	63.4	59.5	59.5	59.5	59.5

Transplantate, die einer kalten Ischämiezeit von unter 24 Stunden ausgesetzt waren, hatten eine Halb-Jahres-Funktion von 77.6%, die mit einer kalten Ischämiezeit von 25 bis 36 Stunden hatten 76% als Transplantatüberlebensrate, die Gruppe mit den längsten Ischämiezeiten 72.7%.

Die Ein-Jahres-Funktionsrate war bei der ersten Gruppe 71.7%, bei der zweiten Gruppe 67.2% und bei der dritten Gruppe 70%.

Zwei Jahre überlebten in der ersten Gruppe 63.5% der Transplantate, in der zweiten Gruppe 62.6% und in der dritten Gruppe 63.4%.

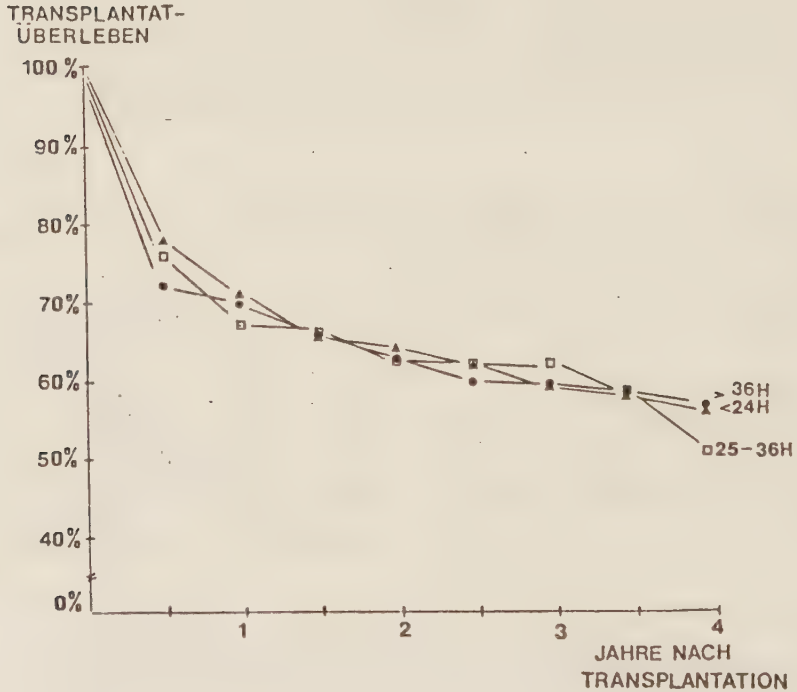


Abbildung 16: Transplantatüberlebenszeit und kalte Ischämiezeit

Bei der ersten warmen Ischämiezeit (d.h. der Zeitspanne vom Sistieren der Nierendurchblutung im Spenderkörper bis zum Beginn der Abkühlung) findet sich ebenfalls kein signifikan-

ter Zusammenhang zur Transplantatüberlebenszeit.

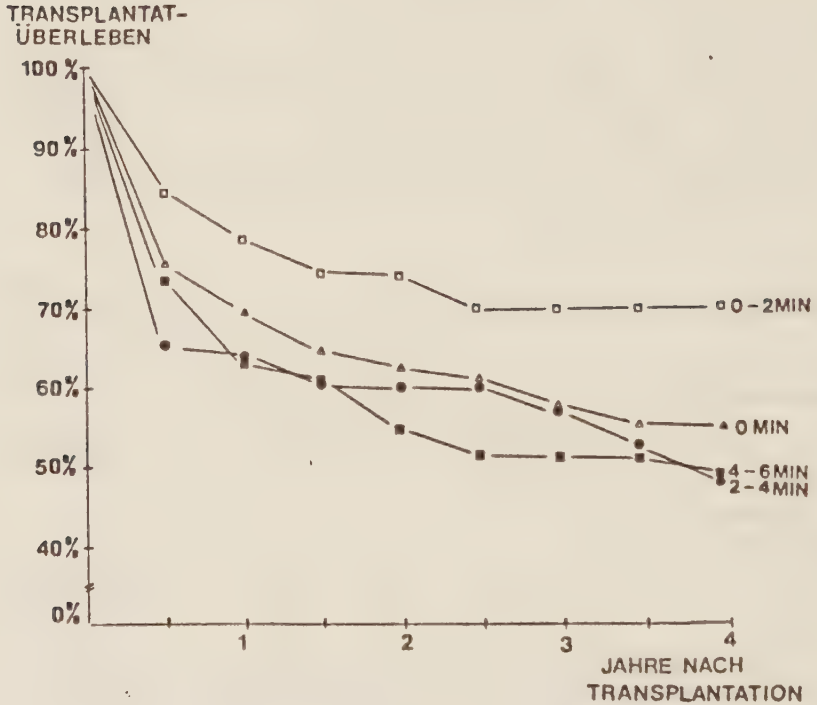
Hier wies die Patientengruppe mit der ersten warmen Ischämiezeit von 0.1 - 2 Minuten das beste Transplantatüberleben auf, ein Jahr nach Transplantation funktionierten hier noch 78.4% der Transplantate, 2 Jahre danach 74.4% und nach 3 Jahren 70.6%.

Im Vergleich dazu überlebten bei der Patientengruppe ohne erste warme Ischämiezeit nach einem Jahr 69.1% der Transplantate, nach zwei Jahren 62.5% und nach drei Jahren 57.6%. Am schlechtesten schnitten die Gruppen mit mehr als 2 Minuten erster warmer Ischämiezeit ab.

Tabelle 36: Transplantatüberleben und erste warme Ischämiezeit

Transplantatüberlebensraten (%) für									
		6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
erste warme									
Ischämiezeit (min)									
0	(n=272)	75.9	69.1	64.7	62.5	61.6	57.6	55.8	55.8
0.1 - 2	(n= 72)	84.4	78.4	74.4	74.4	70.6	70.6	70.6	70.6
2.1 - 4	(n= 49)	65.5	63.2	60.8	60.8	60.8	57.0	53.2	49.4
4.1 - 6	(n= 51)	73.4	63.0	60.8	54.1	51.9	51.9	51.9	48.4
> 6	(n= 8)	74.0	59.2	59.2	54.5	39.5	19.7	19.7	19.7

Abbildung 17: Transplantatüberlebenszeit und erste warme Ischämiezeit



Zwischen der Transplantatüberlebenszeit und der zweiten warmen Ischämiezeit (d.h. der Zeit, in der die Spenderniere undurchblutet bis zur Freigabe der Anastomose im Körper des Empfängers liegt) ist ebenfalls keine signifikante Korrelation erkennbar.

Tabelle 37: Transplantatüberlebenszeit und zweite warme Ischämiezeit

Transplantatüberlebensraten (%) für								
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
< 20min (n= 14)	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4	71.4
21 - 40min (n=325)	76.1	69.1	65.5	64.0	62.8	59.5	58.3	55.2
41 - 60min (n=118)	76.7	70.1	65.7	59.3	57.4	54.4	54.4	51.4

Für die Patientengruppe, die weniger als 20 Minuten als zweite warme Ischämiezeit hatte, ergibt sich ein konstanter Transplantatüberlebenswert von 71.4%.

Für die größte Gruppe (n=325), die eine zweite warme Ischämiezeit von 21 bis 40 Minuten hatte, ergibt sich ein Ein-Jahres-Transplantatüberlebenswert von 69.1% und ein 4-Jahres-Transplantatüberleben von 55.2%.

Die Gruppe mit mehr als 40 Minuten zweiter warmer Ischämiezeit hatte für ein Jahr einen Wert von 70.1%, für 4 Jahre 51.4%.

TRANSPLANTAT-
ÜBERLEBEN

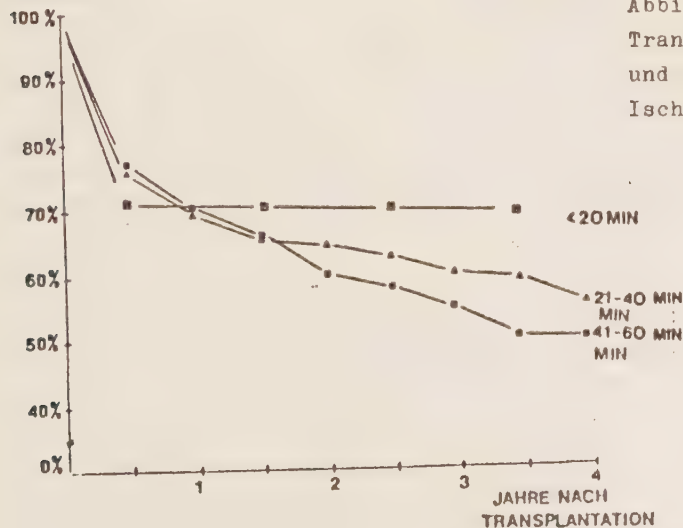


Abbildung 18:
Transplantatüberleben
und zweite warme
Ischämiezeit

3.5.5. Transplantatüberlebenszeit und HLA-Typisierung:

Nach dem Mantel-Breslow-Test korreliert die Zahl der HLA,A,B-Mismatches nicht signifikant ($p > 0.05$) mit der Transplantatüberlebenszeit. (Tabelle 38)

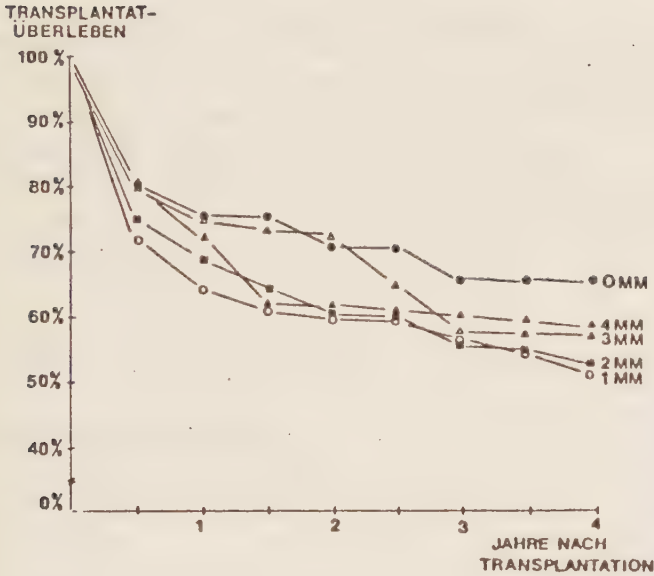
Für die Patientengruppe ohne HLA,A,B-Mismatch ergab sich eine 1-Jahres-Transplantatfunktionsrate von 76.2%, für die übrigen Gruppen errechneten sich folgende Werte: Gruppe 2 (1 HLA,A,B-Mismatch, $n = 101$): 64.2%, Gruppe 3 (2 HLA,A,B-Mismatches, $n = 189$): 68.7%, Gruppe 4 (3 HLA,A,B-Mismatches, $n = 104$): 75.0%, Gruppe 5 (4 Inkompatibilitäten, $n = 37$): 71.0%.

Die restlichen Überlebensraten entnehme man der Tabelle 38.

Tabelle 38: Transplantatüberleben und Zahl der HLA,A,B-Mismatches

Transplantatüberlebensraten (%) für								
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
Ø HLA-MM ($n = 28$)	80.4	76.2	76.2	71.4	71.4	65.5	65.5	65.5
1 HLA-MM ($n = 101$)	72.6	64.2	60.6	59.0	59.0	57.0	54.2	51.3
2 HLA-MM ($n = 189$)	75.0	68.7	64.0	60.3	59.2	56.6	55.1	53.0
3 HLA-MM ($n = 104$)	80.3	75.0	73.8	72.3	66.4	58.1	58.1	58.1
4 HLA-MM ($n = 37$)	80.5	71.0	61.7	61.7	61.7	61.7	61.7	61.7

Abbildung 19: Transplantatüberleben und Zahl der HLA,A,B-
-Missmatches



Ebenfalls nicht signifikant ist der Zusammenhang zwischen der Zahl der HLA,DR-Missmatches und der Transplantatüberlebenszeit. ($p > 0.05$)

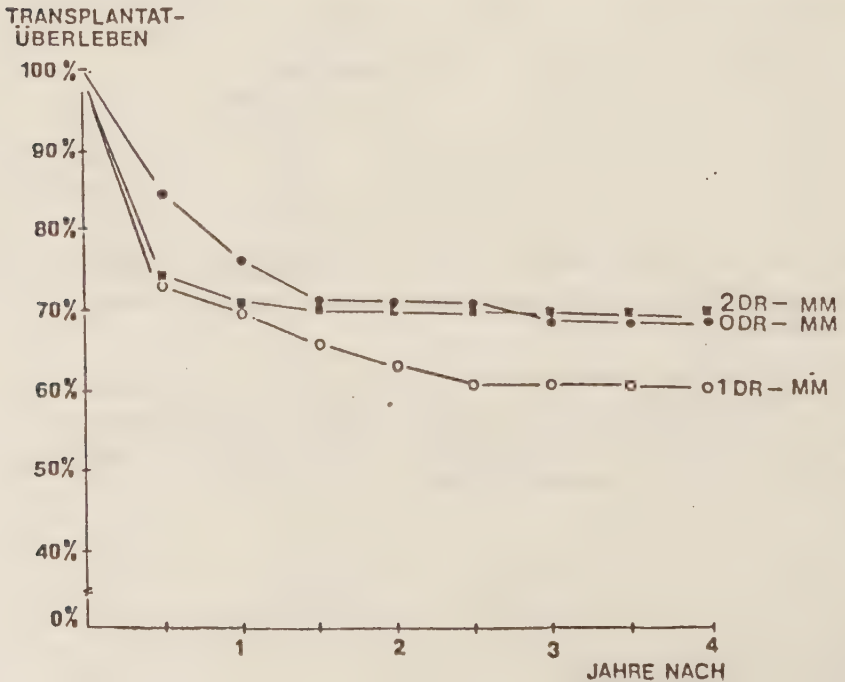
Nach einem Jahr funktionierten noch 76.2% der Transplantate ohne DR-Mismatch ($n = 159$), 69.2% der Transplantate mit einer Inkompatibilität ($n = 159$) und 70.1% der Transplantate mit 2 Inkompatibilitäten. ($n = 24$)

Die Transplantatüberlebensrate nach vier Jahren war in der Gruppe ohne DR-Mismatch 68.4%, in der Gruppe mit einem DR-Mismatch 61.8% und in der Gruppe mit 2 DR-Mismatches 70.1%. (s. Tabelle 39 und Abbildung 20)

Tabelle 39: Transplantatüberleben und Zahl der HLA,DR-Mismatches

Transplantatüberlebensraten (%) für								
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	42Mo	48Mo
Ø DR-MM (n=159)	83.0	76.2	71.0	71.0	71.0	68.4	68.4	68.4
1 DR-MM (n=159)	72.6	69.2	66.6	63.2	61.8	61.8	61.8	61.8
2 DR-MM (n= 24)	74.5	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1	70.1

Abbildung 20: Transplantatüberleben und Zahl der HLA,DR-Mismatches



3.5.6. Transplantatüberlebenszeit und Zahl der Abstoßungskrisen:

Die Transplantatüberlebenszeit hängt nicht signifikant von der Zahl der Abstoßungskrisen ab. ($p > 0.05$)

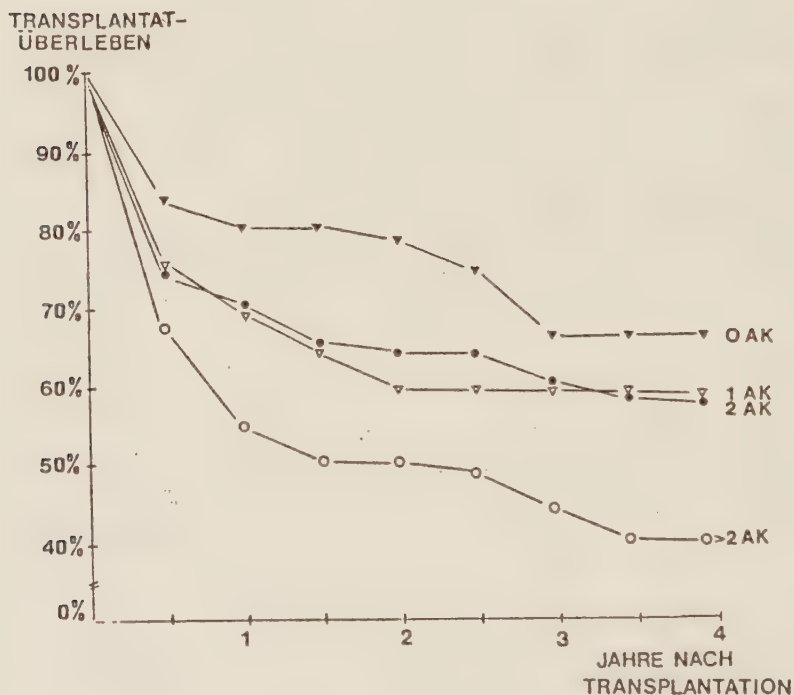
Der Ein-Jahres-Transplantatüberlebenswert liegt für die Patientengruppe ohne Abstoßungskrisen ($n = 84$) bei 80.4%, für die Gruppe mit einer Abstoßungskrise ($n = 132$) bei 68.5%, für die Patienten mit 2 Abstoßungskrisen ($n = 131$) bei 70.8% und für die Gruppe mit mehr als 2 Abstoßungskrisen bei 55.4% ($n = 74$).

Nach vier Jahren funktionierten in der ersten Gruppe noch 65.8% der Transplantate, in der zweiten Gruppe 59.0%, in der dritten Gruppe 58,2% und in der letzten Gruppe 40.4% der Transplantate. (s. Tabelle 40)

Tabelle 40: Transplantatüberleben und Zahl der Abstoßungskrisen

Transplantatüberleben (%) für							
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	48Mo
Ø Abst.kr. ($n = 84$)	84.3	80.4	80.4	77.6	74.3	65.8	65.8
1 Abst.kr. ($n = 132$)	76.3	68.5	64.0	59.0	59.0	59.0	59.0
2 Abst.kr. ($n = 131$)	74.9	70.8	66.1	64.0	64.0	60.4	58.2
2 Abst.kr. ($n = 74$)	67.8	55.4	50.6	50.6	48.1	44.6	40.4

Abbildung 21: Transplantatüberleben und Zahl der Abstos-
sungskrisen



3.5.7. Transplantatüberlebenszeit und urologische Auffälligkeit

Die Transplantatüberlebenszeit wird nicht signifikant davon beeinflusst, ob vor der Transplantation eine urologische Auffälligkeit, wie zum Beispiel eine Harnröhrenstenose oder ein Reflux vorgelegen hat, die dann operativ saniert wurden.

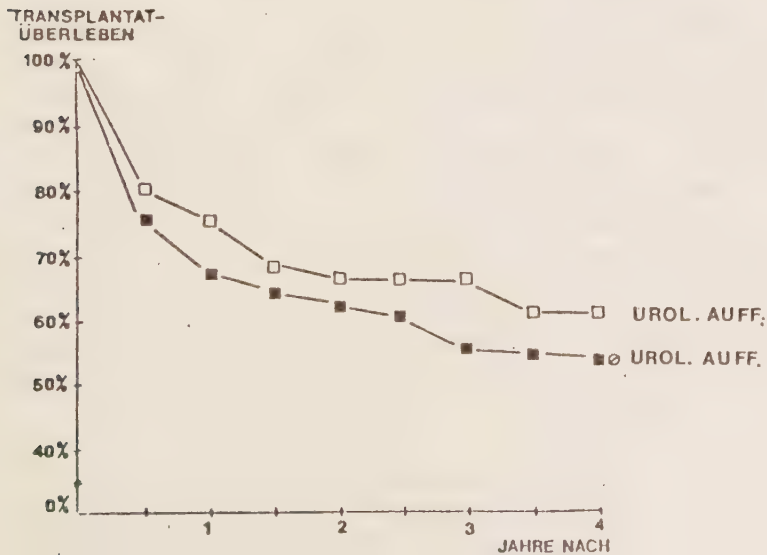
Die Transplantatüberlebensraten für die Gruppe mit urologischen Vorerkrankungen liegen für ein Jahr bei 76.6%, für vier Jahre bei 62.8%, im Vergleich dazu die Gruppe ohne uro-

logische Vorerkrankungen: hier überlebten nach einem Jahr 67.6% der Transplantate und nach vier Jahren 53.1% der Transplantate.

Tabelle 41: Transplantatüberleben und urologische Auffälligkeiten

Transplantatüberlebensraten (%) für							
	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	48Mo
Pat. + urol.							
Auffälligkt. n= 82	80.1	76.6	68.6	67.0	67.0	67.0	62.8
Pat. $\emptyset$ urol.							
Auffälligkt. n=379	75.1	67.6	65.1	62.2	60.6	56.5	53.1

Abbildung 22: Transplantatüberleben und urologische Auffälligkeiten



3.5.8. Transplantatüberlebenszeit und postoperative Dialysetage:

Die Anzahl der Dialysetage nach der Transplantation, das bedeutenden Zeitpunkt, nach dem das Transplantat seine Funktion aufnimmt, beeinflussen das spätere Transplantatüberleben nicht signifikant. ($p > 0.05$)

Das Transplantatüberleben war für die Gruppe ohne Dialysetage, das heißt, für die Patienten, bei denen das Transplantat sofort seine Funktion postoperativ aufnahm, nach einem Jahr 73.0%, nach vier Jahren 57.6%.

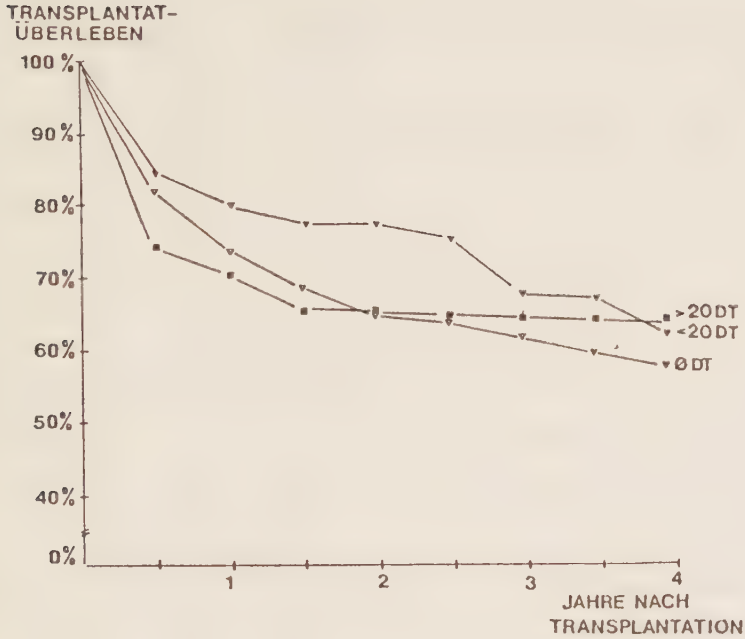
Für die Patienten, die bis zu 20 Tage postoperativ dialysiert werden mußten, war das Transplantatüberleben nach einem Jahr 80.1%, nach vier Jahren 62.7%.

Die Patienten, die mehr als 20 Dialysetage nach der Transplantation benötigten, hatten ein Ein-Jahres-Transplantatüberleben von 70.5% und ein 4-Jahres-Transplantatüberleben von 65.1%.

Tabelle 42: Transplantatüberlebenszeit und Anzahl der postoperativen Dialysetage

Transplantatüberlebensraten (%) für							
Anzahl der Dialysetage	6Mo	12Mo	18Mo	24Mo	30Mo	36Mo	48Mo
0 (n=228)	82.0	73.0	68.6	64.7	63.1	62.0	57.6
1 - 20 (n=143)	84.4	80.1	77.5	77.5	75.9	67.2	62.7
> 20 (n= 37)	74.0	70.5	65.1	65.1	65.1	65.1	65.1

Abbildung 23: Transplantatüberleben und Anzahl der postoperativen Dialysetage



3.5.9. Transplantatverlustursachen:

Von 461 Transplantaten gingen 206 Transplantate (= 44.7%) verloren, davon 120 (= 50.7%) durch immunologische Ursachen, hier war der größte Teil durch chronische Abstoßung bedingt. 30 Patienten, das sind 6.5%, verstarben mit funktionierendem Transplantat, der Verlustgrund war bei 68 Patienten (28.7%) unbekannt.

Weitere Transplantatverlustursachen waren vaskulärer Art (n= 9, 3.9%) oder infektiösbedingt (n= 6, 2.4%).

Tabelle 43: Gründe des Transplantatverlusts

	Total	%
<u>Immunologische Ursachen:</u>		
akzelerierte Abstoßung <4 Tage	4	1.7
akute Abstoßung > 4 Tage <2 Monate	42	17.8
subakute Abstoßung >2 Monate > 4 Monate	29	12.3
chronische Abstoßung > 4 Monate	44	18.6
virale Infektion + Abstoßung	1	0.3
	n=120	50.7
<u>vaskuläre Ursachen:</u>		
Arterienthrombose	3	1.3
Venenthrombose	3	1.3
vaskulär o.n.A.	3	1.3
	n= 9	3.9

Fortsetzung Tabelle 43: Transplantatverlustursachen

	Total	%
<u>infektionsbedingte Ursachen:</u>		
bakterielle Infektion	3	1.3
virale Infektion	1	0.3
fungale Infektion	2	0.8
	n= 6	2.4
<u>andere Ursachen:</u>		
Ureternekrose	3	1.3
Verlustgrund unbekannt	68	28.7
	n=71	30.0

3.6. Patientenüberleben:

3.6.1. 5-Jahres-Empfängerüberleben:

Faßt man alle 413 Patienten zusammen, so ergibt sich, daß 93.7% der Patienten das erste halbe Jahr, 90.9% der Patienten das erste Jahr nach der Transplantation überlebten (s. Abbildung 24)

84% der Patienten sind 5 Jahre nach der Transplantation noch am Leben.

Die Absterberate beträgt demnach ein Jahr nach Transplantation 9.1% und nach 5 Jahren 16%.

Der Beobachtungszeitraum betrug maximal 7 Jahre. Ein Patient hat ein gut funktionierendes Transplantat seit 7 Jahren und 7 Monaten. (Der Patient ist im Juli 1976 transplantiert worden.)

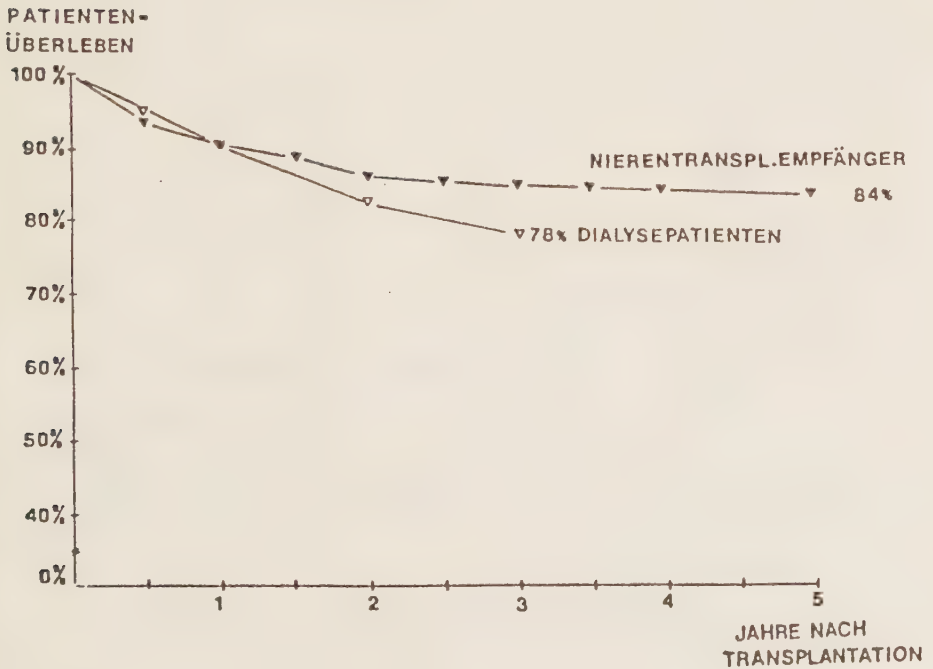
In die Abbildung 24 ist als Vergleich zu dem Patientenüberleben der Nierentransplantatempfänger (mit ▼ gekennzeichnet) das Patientenüberleben von 7252 nicht-diabetischen Dialysepatienten gleicher Altersstruktur (Daten aus dem 20. EDTA-Report, 1983) aufgetragen worden. (Dialysepatienten mit ∇ gekennzeichnet)

Bei der Dialysebehandlung überlebten nach einem halben Jahr 95% der Patienten, nach einem Jahr 91% und nach 3 Jahren 78% der Patienten.

Tabelle 44: Patientenüberleben am Transplantationszentrum
München

Zeit nach Transpl. (Jahre)	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5
Patientenüberleben (%)	93.7	90.9	88.3	86.4	86.0	85.3	85.1	84.0

Abbildung 24: 5-Jahres-Empfängerüberlebenszeit am Transplan-
tationszentrum München



66 von 413 Transplantatempfänger (= 16%) sind nach der Transplantation gestorben, davon 6 Zweittransplantatempfänger.

Die Transplantation ist in dieser Patientengruppe durchschnittlich 13 Monate überlebt worden, ein Patient verstarb 2 Tage nach der Transplantation an einem Herzinfarkt. Die längste Überlebenszeit bei den verstorbenen Patienten nach der Transplantation betrug 5 Jahre und 2 Monate, dieser Patient ist an Herzversagen gestorben.

Tabelle 45: Todeszeitpunkt der verstorbenen Patienten nach Transplantation

Todeszeitpunkt	n	%
< 3 Monate	14	21.2
3 - 6 Monate	11	16.7
0.5 - 1 Jahr	11	16.7
1 - 2 Jahre	20	27.3
2 - 3 Jahre	4	6.1
3 - 4 Jahre	2	3.0
4 - 5 Jahre	3	4.5
> 5 Jahre	1	1.5
	66	100.0

Über die Hälfte der verstorbenen Patienten ist schon nach einem Jahr gestorben (54.5%). Nach 4 Jahren verstarben noch 6%.

3.6.2. Todesursachen der verstorbenen Transplantatempfänger:

Die häufigste Todesursache der Nierentransplantatempfänger war Herzversagen ohne nähere Angaben, daran verstarben 10 Patienten (= 15.2%), an einem Herzinfarkt sind 5 Patienten verstorben.

Die nächst häufigere Todesursache war Sepsis, an ihr sind 9 Patienten (13.6%) verstorben. 4 Transplantatempfänger sind einem Leberversagen erlegen (=6.1%).

Bei 17 Patienten war die Todesursache unbekannt (= 15.2%)

Tabelle 46: Todesursachen der verstorbenen Patienten

<u>1. Transplantationsbedingt:</u>	n	%
Sepsis o.n.A.	9	13.6
Pneumonie	6	9.1
Leberversagen	4	6.1
Leberventhrombose	1	1.5
Transplantatgefäßruptur	1	1.5
Narkosezwischenfall	1	1.5
Urämie b. Verweigerung d. Dialyse	1	1.5
	23	34.8
<u>2. Transplantationsunabhängig:</u>		
Herzversagen o.n.A.	10	15.2
Herzinfarkt	5	7.6
Respiratorische Insuffizienz	2	3.0
Status asthmaticus	1	1.5

Fortsetzung Tabelle 46:

	n	%
Hirnblutung	3	4.5
Suizid	1	1.5
Mord	1	1.5
Verkehrsunfall	1	1.5
Rauschgiftsucht	1	1.5
Todesursache unbekannt	25	37.9
	17	15.2
	66	100.0

4. Diskussion:

Am Transplantationszentrum München wurden innerhalb des Zeitraums von Juli 1976 bis März 1983 461 Nierentransplantationen bei 413 Patienten durchgeführt.

Es war eine stetige Zunahme der Transplantationsfrequenz zu verzeichnen, von 1979 bis 1982 hatte sich die Zahl der Transplantationen mehr als verdoppelt.

Auch die Zahl der Zweittransplantationen erhöhte sich von zwischen 1 und 5 Zweittransplantationen in den Jahren 1976 bis 1980 auf 16 Zweittransplantationen und 5 Drittransplantationen im Jahr 1982.

Die Ersttransplantate hatten insgesamt keine signifikant besseren Ergebnisse als die Zweittransplantate. Die Transplantatüberlebenskurve fällt jedoch bei den Zweittransplantaten am Anfang steiler ab, so daß nach einem Jahr eine Differenz im Transplantatüberleben von 15% zugunsten der Ersttransplantate zu verzeichnen ist. Bei längerer Beobachtung gleichen sich die Überlebensraten weitgehend aneinander an. Auch D'APICE 1984 (3) berichtet über 15% besseres Transplantatüberleben bei Ersttransplantaten nach einem Jahr.

Das Durchschnittsalter der Nierentransplantatempfänger lag im eigenen Krankengut bei 35 Jahren. Dieses Alter entspricht im Wesentlichen dem Durchschnittsalter der Transplantatempfänger in anderen europäischen Ländern. Außer in Schweden mit einem höheren Durchschnittsempfängeralter von 43.4 Jahren lag das Durchschnittsempfängeralter in England, der DDR und Frankreich zwischen 32 und 39 Jahren. (WING 1982 (91)) Bei CHEIGH 1985 (9) war das mittlere Alter von 562 Transplantatempfängern 33.4 Jahre, bei MADSEN 1983 (48) 42 Jahre, bei KLINTMALM 1982 (35) 33 Jahre mit einem Altersspektrum von 8 bis 64 Jahren.

103 unserer Patienten, das sind 22.3%, waren älter als 45 Jahre. Man müßte davon ausgehen, daß die älteren Patienten

aufgrund ihrer höheren Mortalität und den sie zusätzlich zu ihrer Niereninsuffizienz begleitenden Krankheiten einem höheren Operationsrisiko und einer schlechteren Transplantatprognose ausgesetzt sind, wobei sich die Frage stellt, ob für sie eine Dialysebehandlung nicht günstiger wäre.

SIMMONS 1971 (81) hält den Patienten, der älter als 45 Jahre alt ist, für den einzigen wirklichen Risikopatienten., weil er die immunsuppressive Behandlung weniger gut verträgt und öfter Infektionen bekommt als die jüngeren Patienten. Er schließt daher Patienten, die älter als 50 Jahre alt sind, von der Transplantation aus. Auch NAJARIAN 1977 (57) berichtet über ein schlechteres Transplantatüberleben bei älteren Patienten und empfiehlt für diese Patientengruppe die Dialysebehandlung.

Im eigenen Krankengut hat das Alter der Empfänger keinen signifikanten Einfluß auf das Transplantatüberleben. Die Patientengruppe, die älter als 45 Jahre alt ist, erzielt nach den Patienten, die jünger als 15 Jahre alt sind, die besten Transplantatüberlebensraten. Auch SOMMER 1981 (83), JONASSON 1981 (34), OPELZ 1982 (62) und RINGDEN 1983 (66) erzielen bei ihren älteren Patienten keine schlechteren Ergebnisse als bei den jüngeren Patienten. ÖST 1980 (60) beobachtete kein signifikant schlechteres Transplantatüberleben und weniger Abstoßungskrisen bei Patienten, die älter als 70 Jahre alt waren.

Den Hauptanteil bei den Grundkrankheiten, die zum terminalen Nierenversagen geführt haben, bildet die Glomerulonephritis mit 62.8 %, gefolgt von der Pyelonephritis mit 11.3%. Eine ähnliche Verteilung zeigt sich im 13. WELTREPORT 1977 (85), die Glomerulonephritis ist hier mit 85%, die Pyelonephritis mit 13% vertreten.

Bei dem präoperativen urologischen "Check-up", wurden bei ca. einem Viertel der Patienten pathologische Veränderungen gefunden. Am häufigsten wurde eine Harnröhrenstenose oder -striktur diagnostiziert. Ungefähr 50% der Transplantatempfänger, die einen vesikoureteralen oder vesikorenalen Reflux hatten, wurden nephroureterektomiert.

SCHMIDT 1972 (75), ROSENBERG 1973 (69) und ANDERSON 1971 (2) berichten über 20% (75) beziehungsweise 13% (69) Reflux bei terminalem Nierenversagen.

ROSENBERG 1973 (69), SHENASKY 1975 (79) und DREIKORN 1982 (16) stellen die Indikation zur Nephroureterektomie vor allem bei einer Infektion der oberen Harnwege und einem vesikoureteralen Reflux. MITCHELL 1973 (53) und MAC DONALD 1971 (13) empfehlen eine bilaterale Nephroureterektomie vor der Transplantation für alle Patienten, die eine positive Urinkultur haben. Bei den Refluxpatienten ist nach ROSENBERG 1973 (69), LEIGH 1969 (45), MARTIN 1969 (49) und DREIKORN 1982 (16) ein signifikanter Zusammenhang zu Infektionen in der ersten Zeit nach der Transplantation zu sehen. (Infektionshäufigkeit 76.5% bei Reflux in die Eigenniere (16))

Am Transplantationszentrum München wurden die Patienten mit einem vesikorenalen oder -ureteralen Reflux nur nephroureterektomiert, wenn sie zusätzlich einen manifesten Harnwegsinfekt hatten. Die guten Ergebnisse des Transplantatüberlebens in dieser Patientengruppe gegenüber der Gruppe ohne urologische Auffälligkeiten haben diese Indikation bestätigt. Auch MITCHELL 1972 (53) und WARSHAW 1979 (89) sehen keine Beeinträchtigung der Transplantatprognose durch das Bestehen eines Refluxes allein. SHENASKY 1975 (79) berichtet über vergleichbare Transplantaterfolge bei Patienten mit Harntraktanomalitäten, die behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit normalem Harntrakt.

Bei der Betrachtung der Herkunft der Nierentransplantatempfänger kann man sehen, daß die Nierentransplantatempfänger aus allen Teilen Bayerns zur Transplantation kamen. Allerdings erscheint München mit 40% aller Nierentransplantatempfängern gemessen zur Bevölkerungszahl fast überrepräsentiert. Das kann an der größeren Arztdichte in München, der besseren Kommunikation der Münchner Kliniken mit dem Münchner Transplantationszentrum oder an der besseren Erreichbarkeit der Patienten in München liegen. Erwähnenswert ist, daß die Kliniken, die nach den Münchner Kliniken die meisten Patienten zur Transplantation anmeldeten, nämlich Augsburg und Regensburg, auch die Krankenhäuser sind, die nach den Münchner Krankenhäusern am meisten Spender gemeldet haben. Dies dokumentiert die Aufgeschlossenheit der dort behandelnden Ärzte gegenüber der Nierentransplantation.

74% der Spendernieren wurden durch das eigene Explantations-team im Rahmen des "Münchner Modells" entnommen. Abgesehen von den Explantationen am Klinikum Großhadern ist der überwiegende Anteil der Explantationen in auswärtigen Krankenhäusern vorgenommen worden. Diese Zahl zeigt deutlich, daß die aktive Mitarbeit von Krankenhäusern außerhalb des Transplantationszentrums bei der Nierentransplantation unerlässlich ist. Diese Erfahrungen sollte weitere Kliniken außerhalb des Transplantationszentrums dazu ermutigen, potentielle Spender zur Organentnahme zu melden.

Der größte Teil der Spender (70%) war männlich. Im Durchschnitt waren die Spender 21 Jahre alt, mit einem Altersspektrum von 1 bis 50 Jahren. In der Literatur sind die Spender etwas älter, bei GEOGHEGAN (22) war das Durchschnittsalter 30 Jahre, D'APICE (3) berichtet über ein Altersspektrum von 4 bis 60 Jahren.

GRUNDMANN 1984 (24) vertritt die Ansicht, daß die Altersdifferenz zwischen Spender und Empfänger 20 Jahre nicht überschreiten sollte, OPELZ 1982 (62) sieht keinen Einfluß des Spenderalters auf das Transplantatüberleben.

Die Haupttodesursache der Nierenspender waren traumatische Hirnschäden (55%), meist als Folge eines Unfalls, danach cerebraler Tod ohne nähere Angaben und die Subarachnoidalblutung. Bei GEOGHEGAN 1984 (22) war bei 53% der Spender ein Schädelhirntrauma die Todesursache und in 19% die Subarachnoidalblutung.

Der große Anteil an neurologischen Todesursachen macht deutlich., wie wichtig die gute Zusammenarbeit mit den Neurologen, den Neurochirurgen und den Unfallchirurgen ist.

Die durchschnittliche erste warme Ischämiezeit betrug 1.3 Minuten, wobei 60.2% der Patienten keine warme Ischämiezeit hatten, die durchschnittliche zweite warme Ischämiezeit betrug 36 Minuten, die kalte Ischämiezeit war durchschnittlich 27 Stunden lang.

Es konnte keine Korrelation zwischen der Dauer der kalten und warmen Ischämiezeiten zum Transplantatüberleben festgestellt werden.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit denen der meisten Autoren. GEOGHEGAN 1984 (22), GRUNDMANN 1976 (23), JENSEN 1976 (32) und MERKEL 1977 (51) konnten keinen Einfluß der Ischämiezeiten auf die Langzeitfunktionsraten nach Nierentransplantationen feststellen. Die Autoren begründen dies übereinstimmend mit einem vollständigen Ausheilen der ischämisch bedingten Parenchymschäden.

VAN ES 1983 (18) berichtet dagegen über eine signifikante Korrelation zwischen der Summe der ersten und zweiten warmen Ischämiezeit und dem Transplantatüberleben, jede Minute längerer warmer Ischämiezeit sei mit 1% Verringerung des Transplantatüberlebens verknüpft. Auch HALL 1974

(28) beschreibt eine Steigerung der Transplantatverlust-rate proportional zur Länge der Gesamtischämie.

Einen klaren Zusammenhang sehen JENSEN 1976 (32), MERKEL 1977 (51) und SANFILLIPPO 1985 (73) zwischen der Zeit der Funktionsaufnahme nach Transplantation und der Dauer der Ischämiezeiten. Die Zahl der Transplantate mit verzögerter Funktionsaufnahme steigt bei JENSEN 1976 (32) mit der Länge der ersten warmen Ischämiezeit an, bei MERKEL 1977 (51) brauchen Nieren mit langen kalten Ischämiezeiten mehr Dialysen nach Transplantation als die anderen. Auch JOHNSON 1975 (33) sieht als Hauptursache für das verzögerte Aufnehmen der Funktion nach Transplantation eine verlängerte kalte Ischämiezeit.

Auch im eigenen Krankengut war die Anzahl der postoperativen Dialysetage bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats mit der Dauer der kalten Ischämiezeit verknüpft. Je länger die kalte Ischämiezeit dauert, mit desto mehr Dialysetagen muß gerechnet werden. Dies gilt nicht für die Dauer der warmen Ischämiezeiten. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Anzahl der postoperativen Dialysetage keinen Einfluß auf das spätere Transplantatüberleben hatte.

Im der Literatur besteht allgemein keine Übereinstimmung darüber, inwieweit die Empfängerauswahl nach Maßgabe der Kompatibilität erfolgen soll. (DREIKORN et al. 1976 (14)) Die Berichte der Bedeutung der HLA-Kompatibilität für das Transplantatüberleben differieren sehr. Zunächst besteht schon Uneinigkeit darüber, ob die Zahl der gemeinsamen Antigene aussagekräftiger ist (MADSEN 1983 (48), LENHARD 1981 (46)) oder die der Inkompatibilitäten (ALBRECHTSEN 1981 (1), SOLHEIM 1977 (82)) Die hier dargelegten Ergebnisse beziehen sich auf die Zahl der Inkompatibilitäten (Missmatches).

Der größte Teil der Münchner Transplantatempfänger (69.3%) hatte zwischen 0 und 2 Inkompatibilitäten, nur 30.7% der Patienten wiesen mehr als 2 HLA,A,B-Missmatches auf. Auch wenn die Gruppe ohne HLA,A,B-Missmatches die besten

Transplantatüberlebensraten erzielte, läßt sich insgesamt kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der HLA,A,B-Missmatches und der Transplantatüberlebenszeit herstellen.

Besonders in den älteren Veröffentlichungen wie denen von DAUSSET 1974 (11), FESTENSTEIN 1976 (19), dem SCANDIA=TRANSPLANTREPORT 1975 (74), BRYNGER 1977 (5), SIMMONS 1977 (81), SOLHEIM 1977 (82) und VAN ROOD 1977 (67) fand sich eine signifikante Verbesserung der Transplantatfunktions=raten bei voll HLA,A,B-kompatiblen Transplantaten gegen=über nicht kompatiblen Transplantaten. Auch einige neuere Veröffentlichungen wie die von DYER 1983 (17) und VAN ES 1983 (18) bestätigen diese Ergebnisse, MONACO 1985 (54) sieht erst bei Langzeitbeobachtungen (5 Jahre) einen Ein=fluß auf das Transplantatüberleben.

Keinen Einfluß der HLA,A,B-Typisierung auf das Transplan=tatüberleben konnten dagegen SALVATIERRA 1977 (72), WIL=LIAMS 1979 (90), JONASSON 1981 (34), OPELZ 1982 (62) und D'APICE 1984 (84) finden. SALVATIERRA zieht daraus die Konsequenz, alle Kadavernieren, auch die mit einer schlech=ten Typisierung, in Übereinstimmung des Blutgruppensystems zu transplantieren.

In letzter Zeit richtet sich das Augenmerk mehr auf die Aussagekraft von der Bestimmung der HLA-DR-Antigene als auf die klassischen HLA,A,B-Antigene, da die DR-Antigene noch nicht so lange mit in die Spenderauswahl mit einbezogen werden.

Der größte Teil der Nierentransplantatempfänger hatte ein oder kein DR-Mismatch, nur 7% hatten 2 Missmatches.

Es konnte kein signifikant besseres Transplantatüberleben bei der Gruppe ohne Mismatch im Vergleich zu der Gruppe mit 2 Inkompatibilitäten gefunden werden, allerdings ist die Patientenzahl zwischen diesen beiden Gruppen sehr unter=

schiedlich (0 Missmatches: n= 159, 2 Missmatches: n= 24), so daß dieses Ergebnis nicht sehr aussagekräftig ist, die Transplantatüberlebensraten zwischen der Gruppe ohne Missmatch und der mit einem Missmatch unterscheiden sich nach 6 Monaten um 10.4%, nach 4 Jahren um 6.6% zugunsten der Gruppe ohne Missmatch. Hier ist die Patientenzahl identisch (n= 159) und vergleichbar.

Ähnliche Ergebnisse hat auch TING 1980 (87), der nur für die Patienten Gruppe ohne Missmatch ein verbessertes Transplantatüberleben fand und keinen graduerten Effekt zu der Zahl der Missmatches erkennen konnte. Auch OPELZ 1980 (61) konnte nur einen geringen Einfluß der HLA-DR-Kompatibilität auf das Transplantatüberleben finden, keinen positiven Einfluß sah DYER 1983 (17).

In den Daten von VAN ROOD 1981 (68), ALBRECHTSEN 1983 (1), MADSEN 1983 (48), FESTENSTEIN 1985 (20) und MONACO 1985 (54) fand sich ein signifikant positiver Einfluß der HLA-DR-Kompatibilität auf das Transplantatüberleben.

LENHARD 1982 (47) beschreibt einen statistisch signifikanten, jedoch in seiner Auswirkung limitierten Einfluß der HLA-DR-Typisierung auf die Transplantatfunktionsrate.

Eine additive Wirkung von HLA,A,B und HLA,DR-Typisierung beschreiben D'APICE 1984 (3), PERSIJN 1978 (63), VAN ROOD 1981 (68) und LENHARD 1981 (46). TING 1980 (87) sieht keinen additiven Effekt. Als gesichert dürfte gelten, daß die HLA-DR-Typisierung zumindest einen geringen Einfluß auf die Transplantatprognose hat. Da dieses Verfahren aber erst seit wenigen Jahren routinemäßig durchgeführt wird, wird erst eine ausreichend große Zahl prospektiver kontrollierter Studien endgültig Aufschluß über die Wertigkeit der HLA-DR-Typisierung geben.

Beim Vergleich der Transplantatüberlebensraten der mit Imurek und Cortison, Cyclosporin A und Cortison und nur mit Cyclosporin A therapierten Patienten kann man einen signifikanten Unterschied von knapp 25% besseren Transplantatüberleben der mit Cyclosporin A und Cortison therapierten Patienten im Vergleich zu den mit Imurek behandelten Patienten

ten sehen. Diese Differenz vergrößert sich nach 2 Jahren sogar noch auf 30%. Auch die CyA-Monotherapie erzielt ein um 20% besseres Transplantatüberleben als die konventionelle Therapie, die Transplantatüberlebensraten waren aber um 3% nach einem Jahr und um 7% nach 2 Jahren schlechter als die der Kombinationstherapie von Cyclosporin A und Corticosteroiden.

Diese Ergebnisse sind denen in der Literatur beschriebenen ähnlich. CALNE 1982 (7) berichtet nach den ersten Ergebnissen seiner Pilotstudie 1978 (6) mit 7 Patienten über 86% Ein-Jahres-Transplantat-Überleben für die mit Cyclosporin A therapierten Patienten gegenüber 55% für die mit Imurek therapierten Patienten. Vergleichbare Ergebnisse liefern KLINTMALM 1982 (35), HAKALA 1983 (26), FLECHNER 1983 (21) und SELLS 1983 (76). Diese Ergebnisse variierten von 95% Transplantatüberleben nach 6 Monaten (n= 21) bei KLINTMALM bis 73% nach 11 Monaten bei SELLS.

Keine signifikant besseren Transplantatüberlebensraten für Cyclosporin A konnten NAJARIAN 1983 (58), SHEIL 1984 (78), HALLORAN 1983(29) und BOCKHORN 1985 (4) finden. SHEIL 1984 (78) berichtet über 80% Ein-Jahres-Transplantatüberleben bei Imurek (n= 29) gegenüber 70% bei Cyclosporin A (n= 28), nach 2 Jahren erreichen bei ihm beide Therapiearten jeweils 70%.

BOCKHORN 1985 (4) erklärt sich die Differenz von 20% besserem Transplantatüberleben zugunsten Cyclosporin A bei den anderen Autoren durch die schlechteren Ein-Jahres-Transplantatüberlebensraten von ca. 50% unter der konventionellen Therapie.

Die meisten Autoren sind sich jedoch darüber einig, daß Cyclosporin A die Zahl der Abstoßungskrisen signifikant senkt (CALNE, NAJARIAN, SHEIL, BOCKHORN).

Auch im eigenen Krankengut konnten signifikant weniger Abstoßungskrisen für die CyA-Patienten im Vergleich zu

den Imurek-Patienten gefunden werden.

Als Nebenwirkungen der Cyclosporin-A-Therapie werden von den meisten Autoren Nephrotoxizität und Hepatotoxizität beschrieben. CALNE 1982 (7) und MORRIS 1981 (55) berichten über eine Erhöhung des postoperativen Kreatininspiegels von Cyclosporin A, der sich nach 3 Monaten jedoch wieder normalisierte.

Im eigenen Krankengut war im Gegensatz dazu eine signifikante Erhöhung des Kreatininspiegels bei den Imurek-Patienten zu finden, die sich allerdings nach einem Jahr weitgehend an die Werte der CyA-Gruppe anglich. Die Bilirubinwerte waren nach einem Monat bei den CyA-Patienten fast doppelt so hoch wie bei den Imurek-Patienten. Dies spricht für eine hepatotoxische Wirkung von Cyclosporin A, die aber wohl auch reversibel ist, da diese Werte nach 3 Monaten wieder rückläufig waren.

Die durchschnittliche Funktionsaufnahme der Transplantate nach Transplantation dauerte in der Gruppe der CyA-Patienten mehr als doppelt so lang wie bei den Patienten mit der konventionellen Therapie. Die CyA-Patienten mußten demnach durchschnittlich doppelt so lang dialysiert werden, bis ihr Transplantat seine Funktion aufnahm.

Diese Beobachtung stimmt mit der von BOCKHORN (4) und NAJARIAN (58) überein, die dieses Phänomen als Zeichen reversibler Nephrotoxizität werten. Inzwischen ist am Transplantationszentrum München aus diesem Grund auch die Cyclosporin-A-Dosis reduziert worden.

Insgesamt müssen sicherlich noch viele Untersuchungen hinsichtlich der Nebenwirkungen und insbesondere der Langzeitwirkungen von Cyclosporin A gemacht werden. Fest steht sicherlich, daß es sich bei Cyclosporin A um ein wirksames

Immunsuppressivum bei Nierentransplantationen handelt und die Transplantatüberlebensraten durch dieses Medikament verbessert werden können.

Für den Funktionsverlust transplanteder Nieren ist in erster Linie (ca. 51%) die immunologisch bedingte Abstoßung, speziell in Form der chronischen Rejektion verantwortlich. Diese Beobachtung teilen die meisten Autoren wie KOUNTZ 1977 (36), WILLIAMS 1979 (90), JONASSON 1981 (34), ROST 1982 (70) und NYLANDER 1985 (59), auch der EDTA-Report 1980 (92) berichtet über 80% Abstoßung als Transplantatverlustursache, davon waren 10% hyperakuter Natur. Die Prozentangaben für die Abstoßung als Transplantatverlustursache schwanken bei den verschiedenen Autoren von 90% bei HULAND 1982 (31) bis 43% bei KOUNTZ 1977 (36).

Auffällig war, daß in der Zeit nach 1980 nur halb so viele Transplantate durch chronische Abstoßung verloren wurden wie in der Zeit zwischen 1976 und 1979. Das mag an der kürzeren Beobachtungszeit liegen oder aber auch durch die Verminderung der Abstoßungskrisen durch Cyclosporin A bedingt sein.

Das Patientenüberleben am Transplantationszentrum München ist mit 91% nach einem Jahr und 84% nach 5 Jahren besser als das von ROST 1982 (70) (5 J: 58%), WILLIAMS 1979 (90) (5 J: 70%) und SALVATIERRA 1976 (71) beschriebene.

Vergleichbare Ergebnisse erzielten TILNEY 1978 (86) (1 J: 95%), DISNEY 1984 (12) (1 J: 94%), MONACO 1985 (54) (1 J: 90%) und SEYBOLD 1982 (77) (2 J: 90%).

NYLANDER 1985 (59) beobachtete, daß 90% der verstorbenen Patienten zwischen dem ersten und dem zweiten Jahr nach Transplantation gestorben sind. Im eigenen Krankengut starben 82% der verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Transplantation.

In den meisten Veröffentlichungen wird die Sepsis als Haupttodesursache genannt, so bei GURLAND 1972 (25), SALVATIERRA 1976 (71), HALBFASS 1977 (27), MURRAY 1976 (56), WILLIAMS 1979

(90), MC DONALD 1980 (13), JONASSON 1981 (34) und NYLANDER 1985 (59).

TILNEY 1978 (86), MC DONALD 1980 (13) und MORRIS 1983 (55) beobachteten, daß im Laufe der Zeit das kardiovaskuläre Versagen im Vergleich zur Sepsis zugenommen hat. TILNEY 1978 (86) erklärt den Zurückgang der Sepsis als Haupttodesursache durch eine Reduktion der Immunsuppression, die im Laufe der Zeit vollzogen wurde.

Im eigenen Krankengut war ebenfalls am häufigsten Herzversagen als Todesursache zu konstatieren, die Sepsis war die zweithäufigste Todesursache.

5. Zusammenfassung:

Es wird über die Ergebnisse von 461 Nierentransplantationen bei 413 Kranken aus den Jahren 1976 bis 83 berichtet. 43 Patienten mußten zweitransplantiert und 5 Patienten drittransplantiert werden.

Das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre. Das Alter hatte keinen Einfluß auf das Transplantatüberleben.

Glomerulonephritis war die häufigste Ursache des terminalen Nierenversagens. Bei präoperativen urologischen Untersuchungen wurde bei ca. einem Viertel der Patienten pathologische Veränderungen der ableitenden Harnwege gefunden, die meist operativ vor der Transplantation saniert wurden. In dieser Patientengruppe wurden keine schlechteren Ergebnisse als bei den übrigen Patienten gefunden.

Drei Viertel aller Spendernieren wurden durch das eigene Explantationsteam entnommen. Haupttodesursache der Nierenspender war das Schädelhirntrauma, das Durchschnittsalter 21 Jahre.

Es konnte kein Einfluß der Ischämiezeiten auf das Transplantatüberleben gefunden werden. Die Zeit bis zur postoperativen Funktionsaufnahme war allerdings mit der Dauer der kalten Ischämie signifikant korreliert. Die Anzahl der Dialysetage, bis das Transplantat seine Funktion aufnahm, hatte keinen Einfluß auf das Transplantatüberleben.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zahl der HLA-A,B-Inkompatibilitäten und den Transplantatfunktionsraten gefunden werden. Auch die Anzahl der HLA-DR-Missmatches hatte nur einen limitierten Einfluß auf die Ergebnisse.

Beim Vergleich der Ergebnisse von Patienten, die konventionell therapiert wurden und denen, die mit Cyclosporin A behandelt wurden, war ein signifikanter Unterschied von 25% besserem Transplantatüberleben bei den Cyclosporin-A-Patienten zu verzeichnen. Aufgrund erhöhter Bilirubinspiegeln bei

den Cyclosporin-A-Patienten mußte auf die Hepatotoxizität von Cyclosporin A geschlossen werden. Die Zeit bis zur Funktionsaufnahme des Transplantats war bei den CyA-Patienten doppelt so lang wie bei den konventionell therapierten Patienten.

Am häufigsten war die Abstoßung Transplantatverlustursache. Weitere Ursachen waren vaskulärer Art oder infektionsbedingt. Die Haupttodesursache bei den verstorbenen Nierentransplantatempfängern war Herzversagen gefolgt von Sepsis und Leberversagen.

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für den Zeitraum von 1976 bis 1981 84%. Eine weitere Verbesserung zeichnet sich ab.

6. Literaturangaben:

1. Albrechtsen D., Moen T., Flatmark A., Halvorsen S.,
Jakobsen A., Jervell J., Solheim B.G., Thorsby E.
Influence of HLA,A,B,C,D and DR-Matching in renal
transplantation.
Transpl. Proc. 13:924, 1981
2. Anderson E.E., Glenn J.F., Seigler H.F., Stickel D.L.
Urologic complications in renal transplantation.
J. of Urology 107:187, 1972
3. D'Apice A.G.F., Sheil A., Tait B.D., Bashir H.V.
HLA-AB versus HLA-DR: A prospective trial in renal
transplantation.
Transpl. Proc. 16:990, 1984
4. Bockhorn H., Schareck W.D., Hopt U.T., Müller G.H.,
Risler T.
Renal transplantation: Is conventional therapy still
justified?
Transpl. Proc. 17:115, 1985
5. Brynøger H., Sandberg L., Ahlmén J., Bitter-Suermann H.,
Blohmé J., Lindholm A., Gelin L.E.
Effect of HLA-Compatibility on primary kidney grafts
from living, related and cadaveric donors.
Transpl. Proc. 9:479, 1977

6. Calne R.Y., White D.J.G., Thru S., Evans D.B., Mc Master P.,
Dunn D.C., Craddock G.N.

Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from
cadaver donors

Lancet, II, 1324, 1978

7. Calne R.Y.

Twenty years 'experience of immun suppression in organ
transplantation

Transpl. Proc. 14:91, 1982

8. Chaussy Ch., Jocham D., Mayer P., Land W.

Urologische Probleme der Nierentransplantation

Med. Welt 31:1721, 1980

9. Cheigh J.S., Wang J., Fine P., Riggio R.R., Rubin A.L.,
Stenzel K.H.

Hypertension and decreased graft survival in long-term
kidney transplant recipients.

Transpl. Proc. 17:174, 1985

10. Cutler S.J., Ederer F.

Maximum utilization of the life table method in analyzing
survival

J. chron. Dis. 8:12, 1958

11. Dausset J., Hors J., Busson M. et al.

Serological defined HLA-Antigens and long-term survival
of cadaver kidney transplants.

N. Engl. J. Med. 290:979, 1974

12. Disney A.
Renal transplantation in Australia and New Zealand,
1963 - 1982: Report from the ANZ Data Registry
Transpl. Proc. 16:973, 1984
13. Mc Donald J.C., Ritchey J.R., Fuselier P.F., Lindsey E.S.,
Mc Cracken B.H.
Sepsis in human renal transplantation
Surgery 69:189, 1971
14. Dreikorn K., Reitz E., Röhl L., Lenhard V., Gurland H.J.
Der derzeitige Stand der Nierentransplantation in der
Bundesrepublik Deutschland
Dtsch. med. Wschr. 101:1498, 1976
15. Dreikorn K., Röhl L., Horsch R., Rössler W.
Urologic complications in renal transplantation
Transpl. Proc. 14:77, 1982
16. Dreikorn K., Horsch R., Rössler W.
Chirurgisch-urologische Komplikationen nach Nierentrans-
plantation
Urologe (A) 21:256, 1982
17. Dyer P.A., Johnson R.W.G., Mallik N.P., Harris R.
A single center prospective study showing no benefit
of HLA-DR Matching between cadaver kidney donors and
recipients
Transpl. Proc. 15:137, 1983

18. Van Es A., Hermans J., Bockel H., Persijn G.G.,
v. Hooff J.P.

Effect of warm ischemia time and HLA (A and B) matching
on renal cadaveric graft survival and rejection episodes
Transplantation 36:255, 1983

19. Festenstein H., Sachs J.A., Paris A.M.J.

Influence of HLA-Matching and blood-transfusion on out-
come of 502 London transplant group renal-graft recipients
Lancet 1, 157, 1976

20. Festenstein H., Doyle P., Holmes J.

Analysis of long-term follow-up of London transplant
group renal allograft recipients according to HLA Matching
Transpl. Proc. 17:50, 1985

21. Flechner S.M., Payne W.D., van Buren C., Kerman R.,
Kahan B.D.

The effect of Cyclosporine on early graft function in
human renal transplantation
Transplantation 36:268, 1983

22. Geoghegan T., Digard N., Leppington L., Harris K.R.,
Slepak M.

Functional and other parameters in assessment of cada-
veric kidneys for renal transplantation
Transpl. Proc. 16:64, 1984

23. Grundmann R., Eichmann J., Keckstein J., Raab M., Meusel E.
Pichlmayr H.

Einfluß der warmen Ischämie auf die Ergebnisse der Nieren-
perfusion
Dtsch. med. Wschr. 101:499, 1976

24. Grundmann R., Wienand P.
Donor condition and 1-year graft survival rate
Transpl. Proc. 16:69, 1984
25. Gurland H.J., Brunner F.P., v. Dehn H., Härten H.,
Parsons F.M., Schärer K.
Combined report on regular dialysis and transplantation
in Europe III, 1972
26. Hakala T.R., Starzl T.E., Rosenthal J.T., Shaw B.,
Iwatsuki S.
Cadaveric renal transplantation with Cyclosporin A
and steroids
Transpl. Proc. 15:465, 1983
27. Halbfass H.J., Jontofsohn R., Wilms H., Fertöszögi F.,
Fiedler L., Heinze V., Strauch M.
Komplikationen und Letalität nach Nierentransplantationen
Münchener med. Wschr. 119:1011, 1977
28. Hall C.J., Dawson-Edwards P., Thomson R.W., Bauer A.D.,
Blainey J.D.
Importance of warm and cold ischemia times in primary
failure of human cadaver kidney transplants
Lancet I, 532, 1974

29. Halloran P., Ludwin D., Aprile M., Lien J., White N.,
and the Canadian Transplant Study group
Randomized comparison between Cyclosporine and conventional therapy plus Minnesota Antilymphocyte globulin in cadaveric renal transplantation.
Transpl. Proc. 15:2513, 1983
30. Hoyer J., Land W., Schilling A., Wieland W.
Technik der Explantation
in F.W. Albert, H. Kreiter, G.A. Jutzler und G. Traut
F.K. Schattauer Verlag, New York 1980, S. 107
31. Huland H., Klosterhalfen H.
Pathomechanismus, Morphologie, Diagnostik und Therapie der Abstoßung transplantierte Nieren.
Urologe (A) 21:265, 1982
32. Jensen H., Ladefoged J.
Influence of warm and cold ischemia time on initial function and one-year survival of allografts.
Clinical Nephrology 5:256, 1976
33. Johnson R.W.G.
Primary non-function in cadaver kidney-transplants
Lancet I, 768, 1975
34. Jonasson O., Moses V.
Factors influencing first cadaver renal allograft survival
Transpl. Proc. 13:44, 1981

35. Klintmalm G.B.G., Starzl T.E., Hakala T.

Cyclosporin A and kidney transplantation: Present status
of a partially randomized trial

Transpl. Proc. 14:98, 1982

36. Kountz S.L., Butt K.H.M., Rao T.K.S., Zielinski C. M.,
Rafi M., Schultz J.R.

Antithymocyte Globulin (ATG) dosage and graft survival
in renal transplantation

Transpl. Proc. 9:1023, 1977

37. Land W.

Kernproblem Organbeschaffung

Münchener med. Wschr. 119:8, 1976

38. Land W.

Erfahrungen mit der Nierentransplantation außerhalb von
Transplantationszentren (Kommentar)

Chirurg. Praxis 25:615, 1979

39. Land W.

Mitarbeit auswärtiger Krankenhäuser bei der Organbeschaffung
zu Transplantationszwecken, eine dringende Notwendigkeit.

Bayer. Ärzteblatt 1:120, 1979

40. Land W.

Organbeschaffung zu Transplantationszwecken
Organisationsmodell München

Münchener Med. Wschr. 122:1105, 1980

41. Land W., Castro L.A., Albert E., v. Liebe S., Mayer P.
Nierentransplantation in München, gegenwärtiger Stand
Münchner med. Wschr. 122:1119, 1980
42. Land W., Chaussy C., Castro L.A.
Voruntersuchungen und operative Sanierungsmaßnahmen vor
Nierentransplantation. Was ist wünschenswert, was ist
notwendig?
Mitt. klin. Nephrologie 10:72, 1981
43. Land W., Castro L.A., Hillebrand G., Illner W.D.,
Schneider B., Siebert W., Zink R.A., Albert E.D.
Cyclosporin A in Kombination mit kleinen Dosen Methyl=
prednisolon als immunsuppressive Basistherapie nach
Nierentransplantation ohne Berücksichtigung von Aus=
schlußkriterien.
Fortschr. Med. 41:1912, 1982
44. Land W.
Transplantationszentrum München 1976 bis 1982
45. Leigh D.A.
The outcome of urinary tract infections in patients after
human cadaveric renal transplantation
Brit. J. Urology 41:406, 1969
46. Lenhard V., Roelke D., Dreikorn K. et al.
Significance of Lewis and HLA System in kidney transplan=
tation: A multicenter study in Germany
Transpl. Proc. 13:930, 1981

47. Lenhard V., Dreikorn K., Opelz G.
Aktuelle immunologische Aspekte der Nierentransplantation
Urologe (A) 21:280, 1982
48. Madsen M., Graugaard B., Fjeldborg O., Posborg Petersen V.,
Hansen H.E., Kissmeyer-Nielsen F.
The impact of HLA-DR-antigen matching on the survival of
cadaveric renal allografts
Transplantation 36:379, 1983
49. Martin D.C.
Urinary tract infection in clinical renal transplantation
Arch. Surg. 99:474, 1969
50. Mayer P., Bauer H.W., Land W.
Zweizeitige bilaterale Nephrektomie als Vorbereitung
zur Nierentransplantation
Fortschr. Med. 100:374, 1982
51. Merkel F.K., Seim S.K., Meisel K.E.
Relevance of duration of preservation to renal transplant
survival
Transpl. Proc. 10:1617, 1977
52. Merrill J.P., Murray J.E., Harrison J.H., Guild W.R.
Successful homotransplantation of the human kidney between
identical twins
J. amer. med. Ass. 160:277, 1956

53. Mitchell T.S., Halsz N.A., Gitter R.F.
Renal transplantation: selective preliminary bilateral
nephrectomy
J. of Urology 109:796, 1973
54. Monaco A.P.
Clinical kidney transplantation in 1984
Transpl. Proc. 17:5, 1985
55. Morris P.J.
Renal transplantation - 1982
Transpl. Proc. 15:1033, 1983
56. Murray J.E., Tilney N.L., Wilson R.E.
Renal transplantation: A twenty-five year experience
Ann. Surg. 565, 1976
57. Najarian J.S., Kjellstrand C.M., Simmons R.L.
High risk patients in renal transplantation
Transpl. Proc. 9:107, 1977
58. Najarian J.S., Ferguson R.M., Sutherland D.E.R.,
Rynasiewicz J.J., Simmons R.L.
A prospective trial of the efficacy of Cyclosporine
in renal transplantation at the University of Minnesota
Transpl. Proc. 15:438, 1983

59. Nylander W.A., Sutherland D.E.R., Bentley F.R.,
Simmons R.L., Najarian J.S.

Fifteen - to - twenty - year follow-up of renal
transplants performed in the 1960s.

Transpl. Proc. 17:104, 1985

60. Öst L., Groth C.G., Lindholm B., Lundgren G.,
Magnusson G., Tillegard A.

Cadaveric renal transplantation in patients of
60 years and above

Transplantation 30:339, 1980

61. Opelz G., Terasaki P. (1980)

International histocompatibility workshop study
on renal transplantation in: Terasaki P (ed)

Histocompatibility testing 1980

The reports of the University of California, Los Angeles

62. Opelz G., Terasaki P.J.

International study of histocompatibility in renal
transplantation

Transplantation 33:87, 1982

63. Persijn G.G., Gabb B.W., v. Leeuwen A., Napdegaal A.,
Hoogeboom J., v. Rood J.J.

Matching for HLA antigens of A,B and DR loci in
renal transplantation by Eurotransplant

Lancet I:1278, 1978

64. Pichlmayr R., Coburg A.J. 1981
Transplantationschirurgie
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
65. Pichlmayr R.
Ergebnisse der Nierentransplantation. Weiterentwicklung
oder Stagnation?
Langenbecks Arch. Suppl. Chir. Forum 1976, 1-5
66. Ringden O., Öst L., Klintmalm G., Tillegard A.,
Fehrman J., Wilczek H., Groth C.G.
Improved outcome in renal transplant recipients
above 55 years of age treated with Cyclosporine and
low doses of steroids
Transpl. Proc. 9:459, 1977
67. van Rood J.J., van Leeuwen A., Persijn G.G., Lansberger Q.,
Goulmy E., Termijtelen A., Bradley B.A.
HLA-Compatibility in clinical transplantation
Transpl. Proc. 9:459, 1977
68. van Rood J.J., Persijn G.G., Paul L.C., Cohen B. et al.
Significant factors influencing kidney graft survival
Transpl. Proc. 13:909, 1981
69. Rosenberg J.C., Azcarate J., Fleischmann L.E.,
Mc Donald F.D., Menendez M., Pierce J.M., Whang C.W.
Indications for pretransplant nephrectomy
Arch. Surg. 107:233, 1973

70. Rost A., Molzahn M., Brosig W., Fiedler U.
Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation
Urologe (A) 21:299, 1982
71. Salvatierra O., Polter D., Cochran K.C., et al.
Improved patient survival in renal transplantation
Surgery 79:166, 1976
72. Salvatierra O., Perkins H.A., Cochran K.C., Duca R.M.,
Potter D.E., Amend W.J., Feduska N.J.
HLA-Typing and primary graft survival
Transpl. Proc. 9:495, 1977
73. Sanfillippo F., Vaughn W.K., Spees E.K., Lukas B.A.
The effect of delayed graft function on renal trans=
plantation
Transpl. Proc. 17:13, 1985
74. Scandiatransplant Report
HLA-Matching and kidney graft survival
Lancet I:240, 1975
75. Schmidt J.C. et al.
Vesicoureteral reflux
JAMA 220:821, 1972

76. Sells R.A.

A prospective randomized substitute trial of Cyclosporine as a prophylactic agent in human renal transplant rejection

Transpl. Proc. 15:2495, 1983

77. Seybold D., Geßler U., Sigel A.

Immunsuppressive Therapie nach Nierentransplantation
Urologe (A) 21:274, 1982

78. Sheil A.G.R., Hall B.M., Tiller D.J. et al.

Cyclosporin A versus standard therapy for cadaveric donor renal transplantation

Transpl. Proc. 16:992, 1984

79. Shenasky J.H.

Renal transplantation in patients with urologic abnormalities

J. Urology 115:490, 1976

80. Simmons R.L., Kjellstrand C.M., Buselmeier T.J., Najarian J.S.

Renal transplantation in high-risk Patients

Arch. of Surg. 103:290, 1971

81. Simmons R.L., Youris E.J., Noreen H., Thompson E.J., Fryd D.S., Najarian J.S.

Effect of HLA Matching on cadaver kidney function: Experience at a single large center

Transpl. Proc. 9:491, 1977

82. Solheim B.G., Flatmark A., Enger E., Jervell J.,
Thorsby E.
Influence of HLA-A, -B, -C and -D Matching on the
outcome of clinical kidney transplantation
Transpl. Proc. 9:475, 1977
83. Sommer B.J., Ferguson R.M., Davin T.D., Kjellstrans C.M.,
Fryd D.S., Simmons R.L., Najarian J.S.
Renal transplantation in patients over 50 years of age
Transpl. Proc. 13:33, 1981
84. Sutherland D.E.R., Fryd D.S., Morrow G.E., Ferguson R.M.,
Simmons R.L., Najarian J.S.
The high-risk patient in renal transplantation
Transpl. Proc. 14:19, 1982
85. 13th Report of the human renal transplant registry
Transpl. Proc. 9:9, 1977
86. Tilney N.L., Strom T.B., Vineyard G.C., Merrill J.P.
Factors contributing to the declining mortality rate
in renal transplantation
N. Engl. J. Med. 299:1321, 1978
87. Ting A., Morris P.J.
Powerful effect of HLA-DR Matching on survival of
cadaveric renal allografts
Lancet II:282, 1980

88. Ullmann E.
Experimentelle Nierentransplantation
Klin. Wschr. 15:737, 1902
89. Warshaw B.L.
Renal transplantation in children with obstructive
uropathy
J. of Urology 123:737, 1980
90. Williams G.M.
Progress in clinical renal transplantation
Transpl. Proc. 11:4, 1979
91. Wing A.J., Broyer M., Brunner F.P., Brynger H. et al.
Renal transplantation in Europe - some comparisons
between national programs
Transpl. Proc. 14:5, 1982
92. Wing A.J., Broyer M., Brunner F.P., Brynger H. et al.
Proceedings EDTA (1983) Vol. 20

7. Danksagungen:

Herrn Prof. Dr. med. G. Staehler möchte ich für seine wohlwollende Betreuung und seine hilfreichen Ratschläge danken.

Mein Dank gilt besonders Herrn Dr. med. R.A. Zink, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gab und mich stets fürsorglich und freundlich bei der Erstellung der Arbeit beriet.

Herrn Prof. Dr. med. W. Land, Frau Ch. Schulz und Frau B. König vom Transplantationszentrum München bin ich für ihr freundliches Entgegenkommen bei der Erhebung der Daten dankbar.

Frl. C. Büttner danke ich für die Unterstützung im Bereich der Medizinischen Statistik.

B. Lebenslauf:

Barbara Winkler

3. 5. 1960

geboren in Berlin als Tochter des
Arztes Dr. Josef Winkler und seiner
Frau Herta, geb. Manderfeld

1966 - 1970

Besuch der Volksschule an der
Allgäuerstr., Augsburg

1970 - 1979

Besuch des A.B. von Stettenschen
Institutes, Augsburg

1979

Reifeprüfung

Wintersemester 1979/80

Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität,
München

August 1981

Ärztliche Vorprüfung

August 1982

Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

August 1984

Zweiter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung

Oktober 1985

Dritter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung

13. November 1985

Erteilung der Approbation als Arzt

